

**Untersuchungen
über die Speichel- und Serumspiegel
von Spiramycin**

von
Renate Stroda
aus Ingolstadt

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof.Dr.Dr.G.Steinhardt

Untersuchungen über die Speichel- und Serumspiegel
von Spiramycin

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Renate Stroda
aus Ingolstadt
1967

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Referent:	Prof. Dr. Dr. H. Schüle
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt
Dekan	Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1967

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
1. Gewebsspiegel von Spiramycin	3
2. Serumspiegel von Spiramycin	6
a) Untersuchungen an Tieren	6
b) Untersuchungen am Menschen	6
3. Speichelspiegel von Spiramycin	8
4. Konzentrationsverhältnisse anderer Antibiotika im Speichel	10
5. Methoden zur Bestimmung des Antibiotikumgehaltes im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten	11
a) Bestimmung in flüssigen Nährmedien	11
b) Bestimmung in festen Nährmedien	12
III. PROBLEMSTELLUNG	14
IV. EXPERIMENTELLER TEIL	15
1. Methodik	15
a) Verarbeitung des Untersuchungsmaterials	15
b) Bestimmung des Antibiotikumgehaltes im Serum und im Speichel durch den Agardiffusions-Lochtest	15
2. Untersuchungen zur Methodik	19
a) Beeinflussung der Aktivität durch Zeit und Temperatur	19
b) Die Eiweißbindung des Spiramycins	21
3. Versuchsanordnung	23
V. DISKUSSION DER METHODE	26
VI. VERSUCHSERGEBNISSE	28
VII. DISKUSSION	38
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	41
IX. ANHANG	

I. EINLEITUNG

Die entzündlichen Parodontopathien werden durch verschiedene Ursachen hervorgerufen. Für die therapeutischen Maßnahmen ergeben sich dadurch unterschiedliche Angriffspunkte. Neben der Ausschaltung örtlicher Reizfaktoren und der Stimulierung der körpereigenen Abwehrkräfte kann auch eine Reduktion hochpathogener Keime angestrebt werden, z.B. durch Antibiotika. PRADER (49) und GOTFRYD (25) berichten über gute Erfolge bei lokaler Anwendung von Antibiotika.

Sie weisen jedoch auf Nebenwirkungen hin. In einzelnen Fällen kam es durch Selektion einzelner pathogener Bakterienstämme und durch Allergie zu Entzündungen der gesamten Mundschleimhaut. Daher lehnen OLIVER und FLETCHER (42) diese Art der Therapie ab.

Oberflächenantibiotika erreichen nur die auf der Oberfläche liegenden Keime. Ein optimaler antibakterieller Effekt ist von einem Antibiotikum zu erwarten, welches sowohl die oberflächlichen Keime, als auch die im entzündeten Gewebe der pathologisch vertieften Zahnfleischtasche befindlichen Keime erfaßt. PINNERT-SINDICO (47) entwickelte aus *Streptomyces ambofaciens* ein orales Mittelspektrumantibiotikum, das Spiramycin. Zahlreiche Autoren (2, 9, 11, 13, 14, 16, 29, 37, 41, 53 und 57) haben mit diesem Antibiotikum klinische Untersuchungen

durchgeführt. Übereinstimmend wurde über ausgezeichnete und andauernde Therapieerfolge berichtet. FORFAR und MACCABE (22) wiesen jedoch auf die Möglichkeit der Resistenzbildung und Selektion von Bakterien hin und warnten vor unkontrollierter Anwendung. Ceringe Nebenwirkungen auf Magen und Darm und das Auftreten von allergischen Ekzemen wurden berichtet (DALIGAND (15)).

Das Antibiotikum Spiramycin soll in hoher Konzentration im Speichel ausgeschieden werden (PELLERAT (46)). Dadurch wäre eine antibakterielle Wirkung sowohl auf die Keime auf der Schleimhautoberfläche, als auch auf die Keime im entzündeten Gewebe der Zahnfleischtasche zu erwarten. In der vorliegenden Untersuchung sollen diese Angaben überprüft und die Konzentration von Spiramycin im Serum und im Speichel bestimmt werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Gewebsspiegel von Spiramycin

Spiramycin besitzt bei gleicher Dosierung im Vergleich zu anderen Antibiotika der gleichen Wirkungsgruppe (Erythromycin, Carbomycin, Oleandomycin und Novobiocin) "in vitro" eine geringere antibakterielle Aktivität, während die klinischen Erfolge eine hohe Wirksamkeit zeigen. Diese Diskrepanz könnte dadurch erklärt werden, daß Spiramycin schneller und vermehrt in das Gewebe abtransportiert wird. Über den Gewebsspiegel von Spiramycin liegen tierexperimentelle Untersuchungen vor.

BENAZET und DUBOST (4) haben die Gewebsspiegel der Antibiotika Spiramycin, Erythromycin und Carbomycin nach oraler Gabe bei Mäusen untersucht. Die Werte in Milz, Niere, Lunge, Herz und Blut wurden verglichen. Nach etwa 6 Stunden weist Spiramycin die höchste Konzentration in allen Organen auf. Diese ist 20 mal größer als bei Carbomycin. Nach 24 Stunden ist nur noch bei den Versuchen mit Spiramycin ein Antibiotikumspiegel nachweisbar; Spiramycin wird auch noch nach 48 Stunden in den Organen gefunden. Die höchsten Spiegel zeigen sich in Milz, Niere und Leber. Spiramycin ist also in den Geweben länger als im Serum nachweisbar.

Nach subkutanen Injektionen von 100 mg/kg Spiramycin bzw. Erythromycin haben MANJAR et al. (34) diese Antibiotika in Lunge, Milz und Niere ebenfalls bei weißen Mäusen

untersucht. Auch bei diesen Versuchen war Spiramycin in allen Organen in höherer Konzentration vorhanden als Erythromycin, nach 3 Stunden in 3-facher Höhe. Erythromycin war teilweise nach 3 Stunden wieder eliminiert, während Spiramycin noch nachgewiesen werden konnte. Bei gleichbleibender, wiederholter Dosierung von 200 mg/kg über 5 Tage kam es zu deutlicher Kumulation. Lunge und Niere wiesen eine höhere Konzentration als Leber und Milz auf.

Später haben MANIAR und EIDUS (35) nochmals vergleichende Untersuchungen über die Gewebsfixation von Spiramycin, Erythromycin, Oleandomycin, Novobiocin und Carbomycin bei weißen Mäusen nach subkutaner Injektion von 100 mg/kg durchgeführt. Erwartungsgemäß zeigte Spiramycin die höchsten Konzentrationen. Das Maximum lag am Ende der 2. Stunde, welches etwa bis zur 4. Stunde anhielt. In Milz, Lunge und Niere war der Spiegel am höchsten.

PELLERAT und MAILLARD (44) haben die Organ- und Serumkonzentrationen von Meerschweinchen nach intramuskulärer und oraler Gabe untersucht. Die Gewebskonzentrationen waren 10 mal höher als im Serum. Milz und Niere zeigten eine besondere Affinität. Die orale und intramuskuläre Applikation erbrachte gleiche Ergebnisse. Auch im Vergleich mit anderen Antibiotika der gleichen Wirkungsgruppe stand Spiramycin in seiner Eigenschaft, sich in den Geweben anzureichern, an erster Stelle. GARIN und EYLES (24) haben ähnliche Untersuchungen an Meerschweinchen nach dreimaliger intramuskulärer Injektion von 50 mg/kg Spiramycin pro Tag durchgeführt. Die Gewebe zeigten im Verhältnis zum Serum einen 10 bis 100-fach höheren Spiegel, der noch mehrere Tage nach der letzten Gabe anhielt.

Weitere Untersuchungen mit Spiramycin, Erythromycin, Oleandomycin, Carbomycin und Novobiocin wurden auch bei Affen an verschiedenen Organen durchgeführt (EIDUS et al. (19)). Wiederum weist Spiramycin die höchsten Werte auf. Eine besondere Affinität zeigen Milz und Niere. Die Autoren

weisen darauf hin, daß diese Befunde, welche die Ergebnisse an Mäusen bestätigen, wahrscheinlich auch auf den Menschen übertragen werden können. Jedoch liegen hierüber noch keine Arbeiten vor. Auch MANIAR und EIDUC (35) beziehen diese Möglichkeit ein. Ein Vergleich der Befunde an Mäusen und Affen zeigt, daß die Ausscheidung des Antibiotikums bei kleinen Tieren größer ist als die Affinität zu den Geweben. Die Gewebskonzentrationen sind also bei Affen höher als bei Mäusen.

Gute therapeutische Erfolge auf dem Gebiet der Frauenheilkunde haben NELKEN et al. (39) veranlaßt, den Gehalt von Spiramycin im Serum und in der Muttermilch zu bestimmen. Dabei fanden sie, daß das Antibiotikum in der Milch in etwa 70-fach höherer Konzentration vorliegt als im Serum.

NEUWEILER und RITTER (40) haben die Konzentration von Spiramycin in der Muttermilch untersucht. Bei einer einmaligen Dosis von 1,5 g peroral wurden nach 8 Stunden 19 mcg/ml und nach 26 Stunden 13 mcg/ml nachgewiesen. Vergleiche zum Serumspiegel liegen nicht vor.

PELLERAT und MURAT (44) haben die Werte von Spiramycin im Serum und in der Galle einander gegenübergestellt. Sie fanden sehr unterschiedliche Werte. Zum Beispiel:

	Serum	0.35	0.85	0.25
Verhältnis von	$\frac{\quad}{\quad}$	$\frac{\quad}{\quad}$ mcg/ml,	$\frac{\quad}{\quad}$ mcg/ml	$\frac{\quad}{\quad}$ mcg/ml
	Galle	45	36	6.20

MUHLHARDT (38) fand in der Galle eine 20- bis 40-fach höhere Konzentration als im Serum.

2. Serumspiegel von Spiramycin

a) Untersuchungen an Tieren

Durch orale Gabe von 200 mg/kg Spiramycin wird bei Ratten nach 1 Stunde ein Blutspiegel von 14,7 mcg/ml erzielt. Nach 24 Stunden ist dieser noch nachweisbar (PINNERT-SINDICO et al. (48)). Die halbe Dosis ergibt nach 1 Stunde eine Konzentration von 4,4 mcg/ml. Nach 8 Stunden ist das Antibiotikum immer noch nachweisbar.

Analoge Untersuchungen an Kaninchen führten RAVINA und PESTEL (51) durch. Bei gleicher Dosierung ergaben sich dieselben Werte. Gibt man Mäusen 500 mg/kg Spiramycin peroral, so erhält man nach 6 Stunden eine Serumkonzentration von etwa 11,2 mcg/ml (BENAZET und DUBOST (4)).

b) Untersuchungen am Menschen

Nach diesen Tierexperimenten wurden die Serumkonzentrationen von Spiramycin beim Menschen bestimmt.

Eine einmalige Gabe von 2,0 g per os ergibt im Serum nach 3 Stunden ein Maximum von 3 mcg/ml. Nach 8 Stunden sind noch etwa 1,5 mcg/ml vorhanden (RAVINA und PESTEL (51)). Nach 20 Stunden ist das Antibiotikum immer noch nachweisbar. 3,0 bis 5,0 g pro Tag ergeben eine durchschnittliche Serumkonzentration von 1,2 - 2 mcg/ml.

DUREL (18) fand nach einer einmaligen Dosis von 2,0 g per os nach 2 Stunden etwa 3,4 mcg/ml Spiramycin im Serum. Nach 7 Stunden 1,73 mcg/ml. Die halbe Dosis ergab niedrigere Werte:

Nach 2 Stunden	1,25 mcg/ml
4 Stunden	1,26 mcg/ml
6 Stunden	0,37 mcg/ml

Hervorgehoben wurde, daß bei fortlaufender, wiederholter Gabe große individuelle Schwankungen auftreten. Als Durchschnittswerte wurden folgende Werte angegeben:

2g/Tag in 4 Einzeldosen	1 mcg/ml
3g/Tag in 4 Einzeldosen	1,5 - 2 mcg/ml
4g/Tag in 4 Einzeldosen	2,0 - 3 mcg/ml

Sehr niedrige Werte fanden LEPPER et al. (32). Einzeldosierungen von 3g/Tag bei Erwachsenen und von 150 mg/kg am Tage bei Kindern ergaben einen durchschnittlichen Serumspiegel von 0,25 mcg/ml.

Die Spiegelverhältnisse nach peroraler und nach parenteraler Anwendung wurden von RAVINA, PESTEL et al. (52) untersucht.

Nach peroraler Gabe von 2,0 g wurden folgende Serumspiegel gefunden:

Nach 2 Stunden	3 mcg/ml
4 Stunden	2 mcg/ml
7 Stunden	1,5 mcg/ml

Bei parenteraler Gabe bewegt sich der Serumspiegel in der 3. - 5. Stunde zwischen 1,2 und 2,0 mcg/ml.

Vergleichende Untersuchungen über die Blutspiegelverhältnisse der Mittelspektrumantibiotika Spiramycin und Erythromycin wurden von CHABBERT (12) durchgeführt. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Spiramycin:		Erythromycin:	
3g/Tag in 4 Einzeldosen		2g/Tag in 4 Einzeldosen	
Zeit	mcg/ml	Zeit	mcg/ml
1 Stunde	1,7	1 Stunde	2,4
4 Stunden	2,8	4 Stunden	2,7
6 Stunden	1,7	6 Stunden	2,3

Bei den einzelnen Patienten traten individuelle Schwankungen auf.

GARIN und EYLES (24) haben die Verhältnisse bei einmaliger und bei fraktionierter Dosierung untersucht. Die einmalige Gabe von 2,0 g peroral ergab nach 2 Stunden ein Maximum von 3,4 mcg/ml. Nach 8 Stunden waren noch 1,37 mcg/ml nachweisbar. In einer zweiten Versuchsreihe wurde alle 8 Stunden 1,0 g per os und 1,0 g rektal verabreicht. Hierbei lagen die Maximalwerte bei etwa 2 mcg/ml. Es trat keine Kumulation auf. Im Gegensatz hierzu erhielten HUDSON et al. (30) bei wiederholten Gaben peroral eine deutliche Erhöhung des Spiramycinspiegels im Sinne einer Kumulation. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden in der 2. - 4. Stunde beobachtet.

3. Speichelspiegel von Spiramycin

Angeregt durch die hohen Gewebsspiegel des Spiramycins und durch die starke Anreicherung in den großen Drüsen des Körpers hat PELLERAT (46) die Ausscheidung im Speichel untersucht.

- a) Als einmalige Dosis wurden 2,0 g peroral verabreicht. Dabei stieg der Speichelspiegel zwischen der 4. und 5. Stunde auf ein Maximum von 3,3 mcg/ml - 8,3 mcg/ml an und war noch nach 96 Stunden nachzuweisen.
- b) Eine Einzeldosis von 1,0 g ergab eine maximale Konzentration von 5,7 mcg/ml.
- c) Alle 12 Stunden wurden 0,5 g Spiramycin gegeben. Jeweils 12 Stunden nach der letzten Gabe wurde ein Spiegel von 1 mcg/ml gemessen, welcher gleichmäßig anhielt. Eine Kumulation wurde nicht beobachtet.
- d) Die erhöhte Gabe von 3,0 g Spiramycin ergab maximale Konzentrationen von 4 mcg/ml - 14,6 mcg/ml.

Vergleiche mit dem Serumspegel zeigten, daß sich dieser den Speichelskonzentrationen analog verhielt. War der Serumspegel niedrig, so war auch der Speichelspiegel niedrig.

PELLERAT und MAILLARD (45) haben nun die Speichelskonzentration verschiedener Antibiotika (Spiramycin, Penicillin, Demethylchlortetracyclin, Pristinamycin und Erythromycin) untersucht. Dabei fanden sie, daß nur Spiramycin einen nennenswert hohen und anhaltenden Spiegel im Speichel aufwies.

- a) Bei einer Einzeldosis von 2,0 g erreichte der Speichelspiegel nach 4 Stunden ein Maximum von 8,3 mcg/ml, nach 96 Stunden waren 2 mcg/ml nachweisbar. Allerdings wurden diese Bestimmungen nur bei 3 Patienten durchgeführt.
- b) Eine Einzeldosis von 1,0 g Spiramycin zeigte bei 2 Patienten nach 8 Stunden einen maximalen Spiegel von 5,7 mcg/ml. Nach 96 Stunden wurden 0,1 mcg/ml gefunden.
- c) Eine wiederholte Gabe von 0,5 g im Abstand von 12 Stunden über 4 Tage ergab am 3. und 4. Tage maximale Konzentrationen von 1,6; 1,7; und 2,0 mcg/ml. Ein Mittelwert der 4 Patienten wurde nicht ermittelt.
- d) Die höhere Dosierung von 3,0 g Spiramycin über längere Zeit ergab konstant erhöhte Werte.

SOUS (55) hat an 10 Patienten Untersuchungen über die Ausscheidung von Spiramycin im Speichel durchgeführt. Bei einer einmaligen Gabe von 1,0 g Spiramycin stieg der Speichelspiegel in der 3. - 5. Stunde auf ein Maximum von etwa 3 mcg/ml an. Dies ist ungefähr ein dreifach höherer Wert als im Serum. Nach 24 Stunden waren noch 0,5 mcg/ml nachweisbar, der sechsfache Wert des Serums.

4. Konzentrationsverhältnisse anderer Antibiotika im Speichel

HELLER (28) erwähnte, daß bei systematischer Therapie, mit gleichmäßiger Dosierung über längere Zeit, durch Penicillin ein ausreichender Spiegel im Speichel erreicht werden kann. Ein quantitativer Vergleich von Serum und Speichel wurde nicht angegeben.

LONG (33) stellte dagegen fest, daß Penicillin im Speichel nur nachgewiesen werden kann, wenn mindestens 500 000 I.E./Tag injiziert werden. Auch dann ist es nur in der Initialphase nachweisbar und wird durch die Penicillinase der Mundhöhlenbakterien schnell zerstört.

KRAUS (31) verglich den Serum- und Speichelspiegel von Aureomycin nach einer Gabe von 3,0 g, aufgeteilt in 6 Einzeldosen von 500 mg. Die Speichelkonzentration erreichte 2 1/2 Stunden nach der letzten Einnahme ein Maximum von 0,45 mcg/ml. Im Serum lagen die Werte bei 4,3 mcg/ml.

BENDER et al. (5, 6, 7) haben die Ausscheidung von Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol und Aureomycin im Serum und im Speichel bei parenteraler Gabe unter gleichen Versuchsbedingungen bestimmt. Bei all diesen Antibiotika traten kurz nach der Injektion nachweisbare Konzentrationen auf, welche aber weit unter den Serumwerten lagen.

PELLERAT und MAILLARD (45) haben außer Spiramycin die Ausscheidung anderer Antibiotika im Speichel untersucht. Wiederholte Gaben von 1 Mill. I.E. Penicillin pro Tag erzeugten im Speichel nur sehr niedrige Werte von 0,032 - 0,045 I.E.. Bereits nach 12 Stunden konnte keine Speichelkonzentration nachgewiesen werden.

Eine Einzeldosis von 0,6 g Demethylchlortetracyclin ergab keine wirksamen Speichelkonzentrationen.

Erythromycin war das einzige Antibiotikum, das bei doppelter Dosierung annähernd die Konzentrationswerte des Spiramycins erreichen konnte.

5. Methoden zur Bestimmung des Antibiotikumsgehaltes im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten

Eine zusammenfassende Übersicht der heute gebräuchlichen Methoden zur Bestimmung von Antibiotika gibt HALLMANN (26). Die Bakterienhemmung der zu untersuchenden Flüssigkeiten, bzw. die Wachstumsintensität der Bakterien wird verglichen mit den Lösungen bekannter Antibiotikumkanzenrationen.

a) Bestimmung in flüssigen Nährmedien

FLEMING (20) hat seine Untersuchungen im Reihenverdünnungstest unter Bewertung des Hämolysegrades durchgeführt. Als Testkeime dienten hämolytische Streptokokken. Auf diese Weise konnte die niedrigste Hemmkonzentration ermittelt werden. Quantitative Werte ergaben sich aus dem Vergleich mit den Befunden bekannter Lösungen.

FORSTER (23) entwickelte den Reihenverdünnungstest. Die Wachstumshemmung der Testbakterien ist der Antibiotikumkanzenration proportional. Die Wachstumsintensität äußert sich in einer Trübung und wird mit dem Fotometer gemessen. Die quantitativen Werte ergeben sich aus dem Vergleich mit Standardverdünnungen.

Da bei diesen Methoden eine große Menge Untersuchungsmaterial erforderlich ist, hat RAMMELKAMP (50) eine sog. Mikromethode entwickelt, wobei nur 0,2 ml der einzelnen Proben nötig sind. Als Indikator dient der Hämolysegrad.

WHITELOCK et al. (59,60) haben gleichfalls eine Mikromethode entwickelt, welche die Trübungsintensität als Indikator benützt. Das zu untersuchende Blut wird von der Fingerbeere

oder vom Ohrläppchen entnommen. Die Bebrütung erfolgt in Kapillarröhrchen. Die Trübung wird mit dem Kolorimeter bestimmt.

b) Bestimmung in festen Nährmedien

Da bei den Reihenverdünnungsbestimmungen nur absolut steriles Material verwendet werden kann und Trübungen oder Färbungen der Körperflüssigkeiten die Ergebnisse verändern können, haben ABRAHAM et al. (1) die sog. "Oxford-Cup"-Methode eingeführt.

Der mit Testbakterien beimpfte flüssige Agar wird auf Petrischalen ausgegossen. Nach dem Erstarren werden kleine Glas- oder Porzellanzyylinder in die Oberfläche eingeschmolzen. Das Untersuchungsmaterial wird in gleichbleibenden, abgemessenen Mengen in diese Zylinder gegeben. Das Antibiotikum diffundiert nun in den Agar. Nach einer festgelegten Inkubationszeit im Brutschrank zeigt sich um die Zylinder eine Hemmzone des Bakterienwachstums, die dem Antibiotikumgehalt proportional ist. Der Durchmesser oder Radius dieser Zone wird mit dem Mikroskop in mm ausgemessen. Quantitative Ergebnisse ergeben sich aus dem Vergleich mit den Standardlösungen.

FLEMING (21) hat diese Plattenmethode vereinfacht und den sog. "Lochtest" entwickelt. Dabei werden mit einem Korkbohrer gleichgroße Löcher aus dem Agar herausgestanzt, in die das Untersuchungsmaterial gegeben wird.

Diese Plattenmethoden erfordern viel Material. Es wurde versucht, auch bei festen Nährmedien ein Mikroverfahren zu finden.

MITCHINSON und SPICER (36) und in Anlehnung daran VELU und CRAIPEAU (58) benützten daher das Prinzip der "Vertikaldiffusion" in kleinen Glasröhrchen. Dabei werden Glasröhrchen mit einem Innendurchmesser von 2-5 mm, 2-3 cm hoch mit Agar, dem die Testbakterien beigegeben sind, gefüllt. Auf die

Oberfläche wird 1 ml der zu untersuchenden Flüssigkeit pipettiert. Nach einer festgelegten Bebrütungszeit wird die Tiefe des Hemmhofes mit dem Mikroskop gemessen.

Zur Untersuchung des Antibiotikumgehaltes im Speichel haben sich besonders die Agardiffusionsverfahren bewährt. KRAUS (31), PELLERAT (46) und SOUS (55).

III. PROBLEMSTELLUNG

Die Spiegelverhältnisse des Spiramycins im Gewebe und im Serum wurden von zahlreichen Autoren untersucht (4, 8, 9, 18, 19, 24, 30, 40, 44, 48, 51 und 52). Die Verhältnisse im Speichel, die für die Therapie der Parodontopathien von besonderem Interesse sind, wurden nur vereinzelt und bei einer kleinen Anzahl von Patienten untersucht. In dem vorliegenden Beitrag soll die Anreicherung von Spiramycin im Serum und im Speichel unter verschiedenen experimentellen Bedingungen bei einer angemessenen Zahl von Probanden bestimmt werden. Dabei sollen folgende Einzelfragen untersucht werden:

Gruppe A

Konzentrationsverlauf im Serum und im Speichel bei einer einmaligen Dosis von 1,0 g Spiramycin = 4 Kapseln über 36 Stunden

Gruppe B

Ermittlung etwaiger Kumulationseffekte bei einer wiederholten Gabe von 1,0 g Spiramycin = 4 Kapseln nach 12, 24, 36 und 48 Stunden

Gruppe C

Bestimmung der optimalen Tagesdosis durch verschiedene Dosierung

- a) Morgens und abends im Abstand von 12 Stunden je 1,0 g Spiramycin = 4 Kapseln über 3 Tage
- b) Spiegelverhältnisse bei einer Gesamtdosis von 2,0 g Spiramycin = 8 Kapseln aufgeteilt in 4 Einzelgaben über 3 Tage

Gruppe D

Einfluß der Fließrate des Speichels auf die Spiramycin-Konzentration

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Methodik

a) Verarbeitung des Untersuchungsmaterials

Das durch Venenpunktion gewonnene Blut wurde im Kühlschrank bei + 4°C über 12 Stunden aufbewahrt. Dann wurde es 20 Minuten zentrifugiert, um erythrozytenfreies Serum zu erhalten. Anschließend wurde es sofort verarbeitet. Nach HALLMANN (26) bleibt steriles Serum bei dieser Aufbewahrung über mehrere Jahre verwendbar. Der gewonnene Sammelspeichel wurde im Tiefkühlfach des Kühlschranks in halbgefrorenem Zustand bis zu 12 Stunden aufbewahrt. Er wurde ebenfalls 20 Minuten zentrifugiert und dadurch weitgehend von korpuskulären Speichelbestandteilen befreit. Eine Sterilisation des Speichels, wozu von WILLIAMS und KRAUS (61) verschiedene Methoden angegeben wurden, wurde nicht durchgeführt.

b) Bestimmung des Antibiotikumgehaltes im Serum und im Speichel durch den Agardiffusions-Lochtest

Diese Methodik wurde angewandt, da sie für Serum und Speichel zugleich verwendbar ist. Geringe Verunreinigung durch Bakterien, Trübungen und Verfärbungen haben keinen Einfluß auf das Ergebnis.

a) Testsubstanzen

Als Teststamm diente *Sarcina lutea* ATCC 9341, ein apathogener Luftkeim, der in charakteristischen gelben Einzel-

kolonien wächst und einen scharf begrenzten Hemmhof bildet. Als Nährmedium zur Verdünnung des Teststammes wurde Antibiotic Medium Difco No. 3 verwendet, das nach der Sterilisation einen pH-Wert von 6,9 - 7,0 aufweist.

Als Nährboden diente das Antibiotic Medium Difco No. 3 mit einem pH von 7,8 - 8,0 nach der Sterilisation. Zur Herstellung der Standardverdünnungen wurde Phosphatpuffer nach SÖRENSEN pH 8,0 verwendet.

Lösung I: 9,078 g KH_2PO_4 werden in 1000 ml aqua dest. gelöst

Lösung II: 11,876 g $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ werden in 1000 ml aqua dest. gelöst.

$$\begin{array}{r} 55 \text{ ml Lösung I} \\ + 945 \text{ ml Lösung II} \\ \hline = 1000 \text{ ml Phosphatpuffer pH 8} \end{array}$$

β) Herstellung der Standardlösungen

20 mg Spiramycin-Base werden in 2 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 18 ml Phosphatpuffer pH 8 erhält man eine Stammlösung von 1000 mcg/ml. Diese wird mit Phosphatpuffer weiter verdünnt, so daß folgende Konzentrationen entstehen:

4 2 1 0,5 0,25 mcg/ml

γ) Aufstellung einer Standardkurve

Voraussetzung für die Genauigkeit des Ergebnisses ist eine konstante Bakterieneinsaat bei einer konstanten Schichtdicke des Agars. Die Einsaat wird auf folgende Weise standardisiert: Eine 24-Stunden-Kultur der *Sarcina lutea* ATCC 9341 auf einem Agar-Schrägröhrchen wird mit Nährbrühe abgeschwemmt. Eine möglichst feine Verteilung wird mit einem magnetischen Rührwerk erreicht. Diese Suspension wird dann

im Elko II Fotometer unter Verwendung des Filters S 57 E 52 auf 50 %ige Lichtabsorption eingestellt. Als Verdünnungsflüssigkeit dient die Nährbrühe Difco No. 3. Diese standardisierte Bakterienaufschwemmung wurde zu 1 % dem Testagar zugesetzt.

30 ml flüssiger Agar werden bei einer Temperatur von etwa 40°C mit 0,3 ml der standardisierten Bakterienaufschwemmung vermischt. Dieser beimpfte Agar wird nun sofort auf planparallele Petrischalen (Anumbra) mit einem Innendurchmesser von 13 cm auf einer mit einer Wasserwaage ausgerichteten Glasplatte ausgegossen. Nach dem Erstarren werden die Platten bei geöffnetem Deckel im Brutschrank bei 37°C etwa 20 min getrocknet, damit das Kondenswasser verdunsten kann. In jede Platte werden 5 Löcher mit einem Durchmesser von 13 mm gestanzt und die Agarstückchen herausgehoben. Der Übergang zwischen Glasboden und Agar wird mit einem Tropfen sterilem Agar abgedichtet, damit das Untersuchungsmaterial nicht durch diesen kapillären Spalt entweichen kann. In jedes Loch werden je 0,2 ml der einzelnen Standardverdünnungen einpipettiert. Nach einer Bebrütungszeit von 22 - 24 Stunden bei 37°C werden die gebildeten Hemmhöfe abgelesen. Wegen der Schichtdicke des Agars entsteht keine mikroskopisch scharfe Grenzlinie. Diese teilt sich vielmehr in einen Bereich, in dem noch einzelne Kolonien wachsen, bis schließlich alle Bakterien gehemmt sind. Zur Ablesung wird nur der Bereich mit dem Stechzirkel abgenommen, der völlig frei von Bakterien ist. Die gefundenen Werte werden in mm auf die Ordinate eines halblogarithmischen Millimeterpapieres aufgetragen. Auf der Abszisse werden die dazugehörigen Konzentrationen dargestellt.

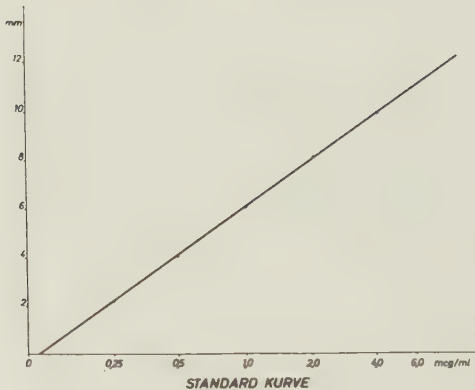


Abb. 1: Standardkurve (s. Tabelle 1)

d) Bestimmung des Antibiotikumgehaltes im Serum und im
Speichel

Im Prinzip wird auf die gleiche Weise wie bei den Standardverdünnungen verfahren. Da zum Teil sehr große Hemmhöfe entstehen, können pro Platte nur 4 Löcher ausgestanzt werden. In die einzelnen Löcher kommen die zu den verschiedenen Zeiten entnommenen Untersuchungsmaterialien. Jeder Versuch wird doppelt durchgeführt. Außerdem läuft jedesmal eine Platte mit Standardverdünnungen mit, um auftretende Fehler oder Veränderungen sofort erkennen zu können. Um eine möglichst hohe Genauigkeit erzielen zu können, wird die standardisierte Bakterienaufschwemmung bei jedem Versuch neu angelegt und eingestellt. Die gefundenen Hemmhofwerte werden mit dem Stechzirkel in mm abgelesen. Aus der Standardkurve lassen

sich dann die quantitativen Werte des Spiramycingehaltes in mcg/ml ablesen.

2. Untersuchungen zur Methodik

a) Beeinflussung der Aktivität durch Zeit und Temperatur

Penicillin wird durch die Penicillinase der Mundhöhlenbakterien zerstört. Es wäre möglich, daß im Speichel Elemente vorhanden sind, welche auch das Spiramycin zerstören oder seine Aktivität vermindern. Bei der Versuchsanordnung zur Bestimmung der Blut- und Speichelspiegel mußte das Untersuchungsmaterial bis zu 12 Stunden aufbewahrt werden. Es wurde deshalb geprüft, ob in dieser Zeit die Aktivität des Antibiotikums beeinflusst wird, und ob die Aufbewahrungstemperatur eine Rolle spielt.

α) Versuchsanordnung

Nach einer Gabe von 1,0 g = 4 Kapseln Spiramycin wurden nach 6 Stunden 5 ml Venenblut und mindestens 2 ml Speichel entnommen. Das koagulierte Blut und der Speichel wurden, wie beschrieben, zentrifugiert. Das Serum und der gereinigte Speichel wurden in 3 Teile geteilt.

Teil 1 wurde sofort auf die vorbereiteten Agarplatten gebracht und bebrütet.

Teil 2 wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann untersucht.

Teil 3 blieb bis zur Untersuchung 48 Stunden im Kühlschrank.

β) Befunde

	mcg/ml	sofort	48 Stunden Zimmertemp.	48 Stunden Kühlschrank
1	Serum Speichel	1,4 2,1	1,2 2,1	1,2 2,1
2	Serum Speichel	1,0 3,0	0,8 2,1	1,0 2,5
3	Serum Speichel	1,2 2,5	1,4 3,0	1,4 3,0
4	Serum Speichel	1,0 2,1	1,0 1,7	1,0 2,1
5	Serum Speichel	0,7 3,0	0,7 3,0	0,7 3,0
6	Serum Speichel	1,4 6,2	1,4 6,2	1,2 6,2
7	Serum Speichel	0,7 1,4	0,7 1,4	0,7 1,4
8	Serum Speichel	1,4 3,0	1,4 3,0	1,4 3,0
9	Serum Speichel	3,0 4,4	2,1 3,0	2,1 3,0
10	Serum Speichel	1,0 3,0	1,1 3,0	1,1 3,0
11	Serum Speichel	1,0 5,1	1,0 5,1	1,0 5,1
12	Serum Speichel	1,5 4,4	1,4 4,4	1,4 4,4
13	Serum Speichel	0,7 3,0	0,7 3,0	0,7 3,0
mittlere Serum			-0,1	-0,1
Schwankung Speichel			-0,1	-0,1

γ) Ergebnisse

Bei 10 Probanden wurden nach einer Gabe von 1,0 g Spiramycin die 6 Stunden-Werte im Speichel und im Serum a) sofort, b) nach einer Aufbewahrung von 48 Stunden bei Zimmertemperatur c) nach 48 Stunden Aufbewahrung im Kühlschrank untersucht. Aus den gefundenen Werten wurden die mittleren Schwankungen des Spiramycingehaltes errechnet, wenn sich Zeit und Temperatur ändern. Nach 48-stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur und im Kühlschrank trat eine Abnahme der Aktivität von etwa 0,1 mcg/ml auf. Dieser Wert liegt im Fehlerbereich der Bestimmungsmethode.

Zusammenfassend ergibt sich, daß Temperaturschwankungen zwischen Kühlschrank und Zimmertemperatur keinen wesentlichen Einfluß auf die Aktivität des Spiramycins haben. Ebenso bleibt die Wirksamkeit des Antibiotikum im Speichel über 48 Stunden erhalten.

b) Die Eiweißbindung des Spiramycins

Die unterschiedlichen Konzentrationen im Serum und im Speichel, welche "in vitro" gefunden werden, könnten so erklärt werden, daß im Serum Stoffe vorhanden sind, welche das Antibiotikum vermehrt an sich binden, so daß zu wenig freies Antibiotikum zur Verfügung steht, um in den Agar zu diffundieren und einen Hemmhof zu bilden. In den folgenden Untersuchungen sollen diese Einflüsse näher erläutert werden.

α) Versuchsanordnung

2 ml der Standardverdünnung von 10 mcg/ml werden bis zu einem Spiramycingehalt von 2 mcg/ml verdünnt. Je Probe wurde als Verdünnungsmittel Phosphatpuffer nach SÖRENSEN mit pH 8,0, zentrifugierter antibiotikumfreier Sammel-speichel und antibiotikumfreies Serum eines Probanden verwendet. Diese Verdünnungen wurden gut vermischt und in

beschriebener Weise auf die Agarplatten gebracht. Nach einer Bebrütungszeit von 22 - 24 Stunden wurden die Hemmhöfe abgelesen.

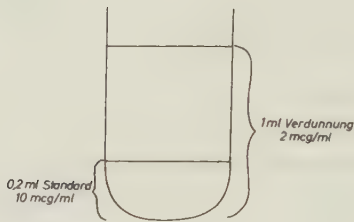


Abb. 2: a) mit Puffer aufgefüllt, b) mit Speichel aufgefüllt, c) mit Serum aufgefüllt

β) Ergebnis

	Puffer	Speichel	Serum
1 mcg/ml	2,0	2,0	2,0
2	1,9	1,9	1,9
3	1,9	1,9	1,9
4	2,0	2,0	2,0
5	2,0	2,0	2,0
6	2,0	2,0	2,0
7	1,9	1,9	1,9
8	1,9	1,9	1,9
9	2,0	2,0	2,0
10	1,9	1,9	1,9

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurden bei den Verdünnungen eines Untersuchungsmaterials stets die gleichen Konzentrationen von Spiramycin gefunden. Zwischen den einzelnen Versuchsreihen traten kleine Unterschiede auf, welche innerhalb der Fehlergrenze der Methodik liegen. Zusammenfassend kann gesagt werden: Bei "in vitro" Versuchen geht Spiramycin keine Bindung mit Eiweiß oder mit einem anderen Stoff im Speichel oder Serum ein, die das Ergebnis der Bestimmung beeinflussen würde. Die experimentell hergestellten Konzentrationen konnten durch die Wachstumshemmung der Bakterien nachgewiesen werden.

3) Versuchsanordnung

Gruppe A:

10 Probanden, die seit mindestens 10 Tagen kein Antibiotikum mehr erhalten hatten, bekamen nüchtern 1,0 g = 4 Kapseln Spiramycin. Sie blieben nüchtern bis zur 5. Stunde. Kurz vor Einnahme des Antibiotikums, nach 2, 4, 6, 8, 12, 24, 30 und 36 Stunden wurden je 5 ml Venenblut und mindestens 2 ml unstimulierter Sammel-speichel entnommen.

Gruppe B:

- a) 10 Probanden bekamen unter den gleichen Bedingungen über 3 Tage jeweils morgens nüchtern 1,0 g = 4 Kapseln Spiramycin. Speichel- und Blutproben wurden täglich nach 2, 4, 6, 8 und 12 Stunden entnommen. Die Speichel- und Blutentnahmen nach 24 und 48 Stunden erfolgten unmittelbar vor der Gabe des Antibiotikums. Am 3. Tag wurden die Proben im Abstand von 6 Stunden entnommen.
- b) Bei 5 Probanden wurden am 3. Tag die Speichelproben im Rhythmus des 1. und 2. Tages entnommen, um eine genauere Übersicht über die Konzentrationsverhältnisse und über eine eventuelle Kumulation zu erhalten.

Gruppe C:

a) 10 Probanden, die mindestens 10 Tage kein Antibiotikum erhalten hatten, bekamen morgens und abends jeweils 1,0 g = 4 Kapseln Spiramycin. Die erste Gabe erfolgte nüchtern. Die erste Nahrungsaufnahme erfolgte erst nach 4 Stunden. Bei der abendlichen Gabe war die letzte Mahlzeit vor 3 Stunden eingenommen worden. Täglich wurden die Blut- und Speichelspiegel nach 2, 4, 6, 8 und 12 Stunden untersucht. Wenn Untersuchung und Einnahme des Medikamentes zeitlich zusammenfielen, so wurde zuerst das Untersuchungsmaterial entnommen. Entsprechend der Gruppe B wurde am 3. Tage bei der einen Hälfte der Probanden im Abstand von 6 Stunden Speichel und Blut untersucht. Bei der anderen Hälfte wurde der vollständige Speichelspiegel ermittelt.

b) 11 Probanden bekamen unter den oben genannten Versuchsbedingungen eine Tagesdosis von 2,0 g Spiramycin = 8 Kapseln, aufgeteilt in 4 Einzeldosen alle 6 Stunden. Die Spiramycinkonzentrationen wurden in dem oben beschriebenen Rhythmus untersucht. Die Speichel- und Blutproben wurden jeweils unmittelbar vor der Einnahme des Medikamentes entnommen.

Gruppe D:

a) 10 Probanden erhielten nüchtern 4 Kapseln = 1,0 g Spiramycin. Nach 6 Stunden wurde der SammelSpeichel von 5 min in einem graduierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen. Unmittelbar anschließend bekamen die Probanden 0,01 g Pilocarpin.

Nach der Einnahme des Pilocarpins wurden im Abstand von 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 und 210 min jeweils der SammelSpeichel von 5 min in den Zentrifugenröhrchen aufgefangen. Während der gesamten Versuchsdauer mußten die Patienten nüchtern bleiben. Der Speichel wurde zentrifugiert und die gewonnenen Speichelvolumina abgelesen. Der mcg/ml-Gehalt des Speichels wurde durch den Aquardiffusionstest bestimmt.

b) Bei den gleichen Probanden wurde dieser Versuch ohne Speichelstimulation durch Pilocarpin wiederholt. Die Versuchsanordnung und Versuchsbedingungen blieben gleich. Die einzelnen Speichelvolumina wurden abgelesen und die entsprechenden mcg-Werte durch den "Loch-Test" bestimmt.

c) Die Gesamtausscheidung des Spiramycins von 5 min wurde aus dem mcg/ml-Wert und den Speichelvolumina ermittelt.

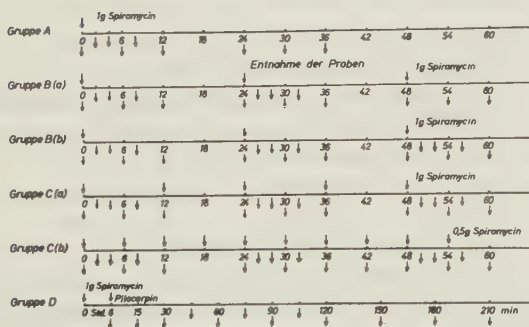


Abb. 3: Schema der Versuchsanordnung

V. DISKUSSION DER METHODE

Zur Bestimmung des Antibiotikumsgehaltes im Serum könnten mit dem Reihenverdünnungstest genauere Ergebnisse als mit dem Lochtest gewonnen werden. Der Reihenverdünnungstest setzt jedoch voraus, daß das Untersuchungsmaterial steril ist. Diese Forderung ist bei der Untersuchung des Serums erfüllt. Serum und Speichel sollen aber mit der gleichen Methode untersucht werden, um die Ergebnisse vergleichen zu können. Der gewonnene Speichel war kein steriler Drüsen-speichel, sondern Sammel-speichel, der Keime aus der Mund-höhle enthielt. Der Reihenverdünnungstest konnte deshalb für die Konzentrationsbestimmungen nicht angewandt werden. Eine Sterilisation des Speichels könnte nur durch die Sterilfiltration erfolgen, da durch andere Methoden, wie sie WILLIAMS und KRAUS (61) angegeben haben, eventuell ein Aktivitätsverlust des Spiramycins entstehen könnte. Auch steril filtrierter Speichel ist selten ganz klar, so daß bei dem Reihenverdünnungstest Fehler entstehen könnten. Aus diesen Gründen wurde die Bestimmung mit dem Lochtest durchgeführt, der in seinen Grundzügen von FLEMING (21) angegeben worden ist.

Konstante Schichtdicke und konstante Bakterieneinsaat sind eine Voraussetzung für genaue Ergebnisse. Es wurde daher für jeden Versuch eine neu angelegte Schräg-Agar-Kultur verwendet, die im Fotometer jeweils auf die gleiche Licht-absorption eingestellt wurde. Die Agarmengen wurden im Meßzylinder abgemessen. Die Hemmhöfe wurden mit dem Stech-zirkel abgenommen und in mm abgelesen. Die Ablesegenauigkeit entsprach $\pm 0,5$ mm. Da die Standardkurve im halblogarithmischen Koordinatensystem aufgestellt wurde, vergrößerte

sich der Ablesefehler in mcg/ml mit der Zunahme der Hemmhöfe. Als Maximalwert, der noch mit hinreichender Genauigkeit erfaßt werden kann, wurde der Wert von 5,1 mcg/ml angesehen. Dies entspricht einer Hemmhofgröße von 10,5 mm. Zwischen einer Hemmhofgröße von 10 mm und 10,5 mm entspricht der Ablesefehler von 0,5 mm einer Konzentrationsänderung von ungefähr 1 mcg. Die Ablesegenauigkeit ist im unteren Kurvenbereich größer. Aus diesem Grunde wurden nur Werte bis 5,1 mcg/ml verwertet. Bei der Berechnung der Mittelwerte wurden aus statistischen Gründen für alle Werte, die über diesem Grenzwert lagen, 5,1 mcg eingesetzt. Sie wurden in der Tabelle als $> 5,1$ bezeichnet. Durch eine Verdünnung des Untersuchungsmaterials hätten die hohen Konzentrationen genauer ermittelt werden können. Es war jedoch nicht vorausszusehen, welche Konzentration im Untersuchungsmaterial vorliegt. Da nicht beliebig viel Untersuchungsmaterial gewonnen werden konnte, war die Möglichkeit zur Anlage von Doppelversuchen nicht gegeben.

Bei der angewandten Methodik müssen die Hemmhöfe immer vom selben Untersucher abgelesen werden, da die Hemmzone allmählich von teilweiser zur absoluten Hemmung des Bakterienwachstums übergeht. Verschiedene Untersucher würden u.U. eine etwas abweichende Grenzlinie ausmessen.

Verunreinigungen durch Luftkeime können leicht erkannt werden, da der Testkeim in charakteristischen Einzelkolonien wächst. Eine unvermeidbare Fehlerquelle liegt in den individuellen Speichelsekretionsschwankungen. SHANNON und PRIGMORE (54) bemerken, daß die sezernierte Speichelmenge auch ohne Provokation Schwankungen unterliegt. Bei unseren Untersuchungen wurde angestrebt, daß die Probanden möglichst lange nüchtern blieben. Da sich die Untersuchungen aber über einen größeren Zeitraum erstreckten, schwankte die Sekretionsmenge des Speichels entsprechend der Nahrungsaufnahme und Verdauung. Die Speichelsekretion wird auch durch die Kostform beeinflusst (BLUMBERGER und GLATZEL (10)). Eine psychische Stimulation durch die langdauernde Nüchternheit war ebenfalls möglich. Spätere Untersuchungen zeigen die Verminderung der Konzentration mit zunehmender Speichelflußrate

VI. VERSUCHSERGEBNISSE

Gruppe A:

a) Ergebnis:

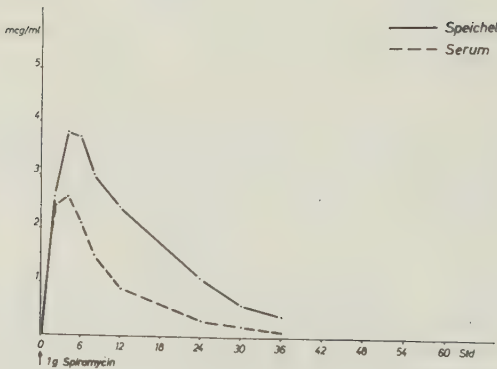


Abb. 4: Serum- und Speichelspiegel über 36 Stunden nach einer Gabe von 1,0 g Spiramycin (s. Tabelle 2)

Unmittelbar nach der Einnahme des Medikamentes zeigte sich im Serum wie im Speichel ein gleichmäßig starker Anstieg der Konzentration. Der Spiramycinspiegel steigt im Speichel bis zur 4. Stunde auf etwa 3,7 mcg/ml an, während das Maximum im Serum bei 2,6 mcg/ml liegt. Die Speichelwerte

fallen von der 4. zur 6. Stunde nur gering, im Serum ist der Abfall der Konzentration deutlicher. Ab der 6. Stunde sinken die Serum- und Speichelkonzentrationen des Spiramycins nahezu kontinuierlich ab. Nach 12 Stunden ist der Speichelspiegel mit 2,4 mcg/ml etwa 3 mal so hoch wie im Serum. Dieses Konzentrationsverhältnis läßt sich bis zum Ende der Untersuchung verfolgen.

b) Diskussion:

Der Verlauf der Speichelkurve gleicht den Befunden von SOUS (55). Bei diesen Untersuchungen wurde das Maximum in der 3. - 5. Stunde ermittelt. Nach einer Gabe von 4 Kapseln = 1,0 g Spiramycin wurden bei den vorliegenden Untersuchungen sowohl im Serum als auch im Speichel höhere Werte erzielt. PELLERAT (46) hat die Ausscheidung von Spiramycin im Speichel an 2 Probanden untersucht. Dabei fand er eine maximale Konzentration von 5,7 mcg/ml. Die maximale Speichelkonzentration der vorliegenden Untersuchung stellt einen errechneten Mittelwert dar. Beim Vergleich verschiedener Probanden ergeben sich große Unterschiede. Es ist darauf hinzuweisen, daß sich die beim einzelnen Probanden gewonnenen Werte harmonisch in den Verlauf einer Konzentrationskurve ohne wesentliche Abweichung der Einzelbefunde einfügen. Dies deutet darauf hin, daß Unterschiede zwischen den Versuchen nicht durch die Versuchsanordnung oder durch Fehler der Bestimmungsmethode, sondern durch starke individuelle Schwankungen bedingt sind. Als oberster Grenzwert wurde mit Rücksicht auf die Ablesegenauigkeit 5,1 mcg/ml eingesetzt. Tatsächlich liegen einzelne Werte noch darüber.

Die Serumwerte können nicht verglichen werden, da bei früheren Untersuchungen stets höhere Einzelgaben gegeben wurden.

Gruppe B:

a) Ergebnis:

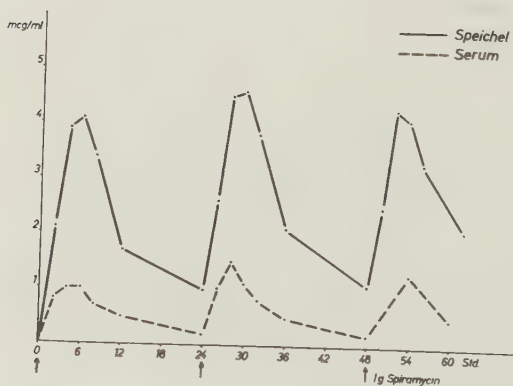
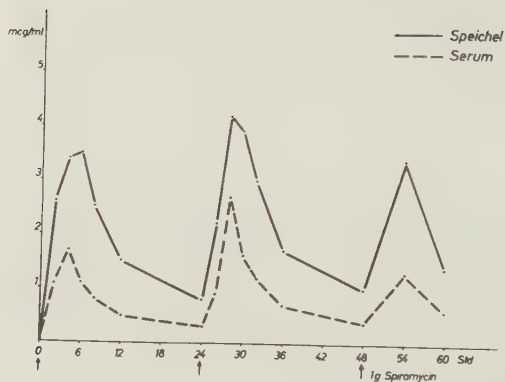


Abb. 5a + b: Serum- und Speichelspiegel über 3 Tage nach einer täglichen Gabe von 1,0 g Spiramycin (s. Tab. 3a + b).

In dieser Versuchsreihe wurden wiederholt 4 Kapseln Spiramycin im Abstand von 24 Stunden gegeben. Gruppe a) entspricht den Befunden von 10 Probanden, für die Gruppe b) standen nur 5 Probanden zur Verfügung.

Die maximalen Serumkonzentrationen wurden in der 4. Stunde gefunden und erreichten am 2. Tage in der Gruppe a) nach 28 Stunden einen Wert von 2,7 mcg/ml. Die höchsten Speichelskonzentrationen waren in der 4. - 6. Stunde nachweisbar. In diesem Zeitintervall waren die Konzentrationsänderungen relativ gering. Teilweise kam es zu einem geringen Anstieg, zum Teil auch zu einem kleinen Abfall der Konzentrationen. Durchschnittlich lag der Speichelspiegel um das Dreifache über dem Serumspegel. Nach wiederholten Gaben von Spiramycin kam es zu einer deutlichen Kumulation der Spiramycin-konzentration am 2. und 3. Tag im Serum wie im Speichel.

b) Diskussion:

Bei der gewählten Dosierung kann kein Vergleich mit den Befunden anderer Autoren gezogen werden, da entsprechende Veröffentlichungen fehlen.

Übereinstimmend mit HUDSON et al. (30) konnte eine deutliche Kumulation beobachtet werden, wenn das Antibiotikum wiederholt gegeben wurde. GARIN und EYLES (24) dagegen fanden keine Erhöhung der Konzentrationen.

Die unterschiedlichen Werte der Gruppe a) und b) lassen sich dadurch erklären, daß in Gruppe b) nur 5 Probanden zur Verfügung standen. Diese kleine Probandenzahl ist bei der großen Streuung zwischen den einzelnen Probanden für eine statistische Auswertung nicht ausreichend. Die Streuung zwischen den Probanden ist erheblich. Die vom gleichen Probanden gewonnenen Werte fügen sich harmonisch in den Kurvenverlauf ein. Es können deshalb auch bei der kleinen Probandenzahl Aussagen über den Konzentrationsverlauf bei den jeweiligen Individuen gemacht werden.

Gruppe C (a):

a) Ergebnis:

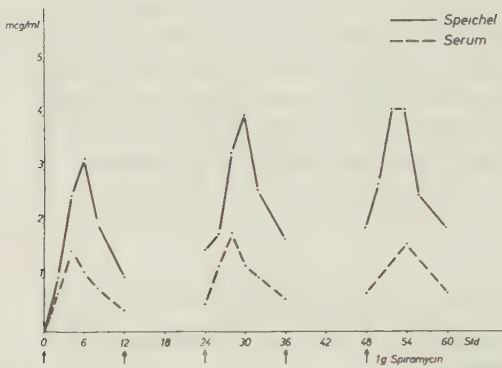


Abb. 6: Serum- und Speichelspiegel über 3 Tage bei einer Gabe von 1,0 g Spiramycin im Abstand von 12 Stunden.

2,0 g Spiramycin innerhalb von 24 Stunden, aufgeteilt in 2 Einzeldosen im Abstand von 12 Stunden ergeben eine Erhöhung der entsprechenden Stundenwerte des 2. und 3. Tages gegenüber denen des 1. Tages. Da von der 12. bis zur 24. Stunde und von der 36. bis zur 48. Stunde keine Untersuchungen durchgeführt werden konnten, wurden diese Kurvenabschnitte ausgelassen. Es ist jedoch ersichtlich, daß die Spiramycinkonzentrationen am Morgen des 2. und 3. Tages gegenüber den Werten des Vorabends deutlich erhöht sind. Das Verhältnis 1:3 zwischen Serum und Speichel bleibt über fast alle Phasen erhalten.

b) Diskussion:

Der Kurvenverlauf des ersten Tages gleicht den Befunden der Gruppe A und B. Insgesamt liegen die Konzentrationen jedoch etwas niedriger. Die Kurve ist nur der Ausdruck eines Mittelwertes, wobei die Werte beim gleichen Probanden einen harmonischen Kurvenverlauf ergeben, zwischen verschiedenen Probanden jedoch erhebliche Unterschiede bestehen. Der Verlauf der Kurve mit einem starken Anstieg und einem Maximum von der 4. bis zur 6. Stunde stimmt bei allen Versuchsgruppen überein. Die zweite Tagesdosis nach 12 Stunden bewirkt eine Erhöhung der Spiramycinkonzentrationen des folgenden Tages. Dieser Konzentrationsanstieg erfolgt auch vom 2. zum 3. Tag. Die kontinuierliche Erhöhung der Konzentrationen bei fortlaufender Dosierung wurde auch bei einer wiederholten Einzelgabe von 1,0 g beobachtet, doch ist sie nicht so ausgeprägt.

PELLERAT und MAILLARD (45) fanden bei einer einmaligen Gabe von 2,0 g Spiramycin nach 4 Stunden ein Maximum von 8,3 mcg/ml. Dies war der höchste Speichelspiegel der Einzelwerte von 3 Probanden.

Über die Speichel- und Serumspiegel bei wiederholten Gaben von 2,0 g Spiramycin liegen bisher noch keine Untersuchungen anderer Autoren vor, so daß keine Vergleiche gezogen werden können.

Gruppe C (b):

a) Ergebnis:

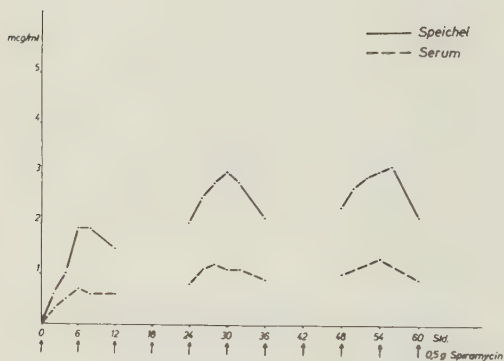


Abb. 7: Serum- und Speichelspiegel über 3 Tage bei einer Gabe von 0,5 g alle 6 Stunden.

In dieser Versuchsreihe erhielten die Probanden alle 6 Stunden 0,5 g Spiramycin. Täglich erfolgte die erste Einnahme des Medikamentes nüchtern, bei der 2. Gabe hatten die Probanden inzwischen gegessen. Während der Nacht wurde kein Untersuchungsmaterial entnommen. Entsprechend der geringeren Dosierung liegen die einzelnen Konzentrationen niedriger. Am 1. Tag wurde im Serum ein Maximum von 0,7 mcq/ml erreicht, gegenüber 1,9 mcq/ml im Speichel. Die Speichelkonzentrationen sind etwa dreimal so hoch wie im Serum. Am 2. Tag lag die maximale Konzentration im Serum bei 1,2 mcq/ml, im Speichel bei 3,0 mcq/ml. Auch am 3. Tag zeigte sich nach wiederholten Gaben eine Erhöhung der Konzentrationen.

b) Diskussion:

Auf Grund der Ergebnisse der vorhergehenden Untersuchungen könnte man erwarten, daß bei wiederholter Antibiotikungabe in kleineren zeitlichen Abständen die Konzentration im Serum und im Speichel nur geringen Tagesschwankungen unterliegt. Diese Erwartungen konnten bei den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Im Gegensatz hierzu wurde beobachtet, daß jeweils nach der 2. Gabe jedes einzelnen Tages die Spiramycinkonzentration sogar etwas abnahm. Diese Befunde könnten dadurch erklärbar sein, daß die Probanden nur zu Beginn des Versuches nüchtern waren, später nicht mehr. Zwischen der 4. und 6. Stunde lag die Nahrungsaufnahme, also kurz vor der 2. Einnahme des Antibiotikums. Die Resorption kann durch Verdauungsvorgänge beeinflusst werden. Zur Ausschaltung dieses Einflusses hätten alle Untersuchungen in nüchternem Zustand durchgeführt werden müssen. Es war jedoch nicht möglich, daß die Probanden über die gesamte Versuchsdauer nüchtern blieben.

Die Konzentrationsschwankungen sind besonders im Speichel vorhanden. Diese Schwankungen können durch die unterschiedliche Fließrate des Speichels erklärt werden. Bei Untersuchungen mit Pilocarpin zur Speichelstimulation konnte der Einfluß des Speichelsekretionsmenge auf die Konzentration des Spiramycins im Speichel beobachtet werden. Die Betrachtung der in Tabelle 4 aufgeführten Einzelwerte zeigt, daß innerhalb der einzelnen Versuchsreihen nur geringe Schwankungen auftreten. Zwischen den Probanden sind die Schwankungen größer. Ein Vergleich der Einzelbefunde kann nicht vorgenommen werden, da entsprechende Untersuchungen anderer Autoren fehlen. Im Gegensatz zu PELLERAT (46) wurde auch bei kleineren wiederholten Einzelgaben eine deutliche Kumulation beobachtet.

Gruppe D:

a) Ergebnis:

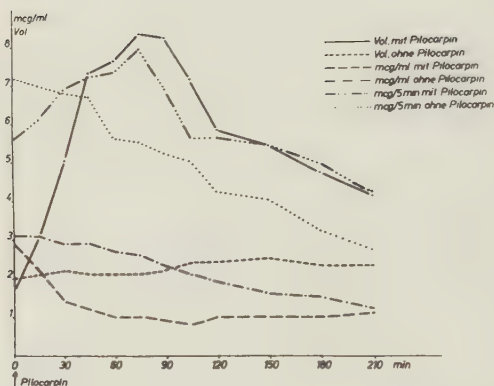


Abb. 8: Einfluß der Speichelsekretionsmenge auf die Spiramycinkonzentration

Das Speichelvolumen steigt durch die Stimulation mit Pilocarpin nach 75 min auf den vierfachen Wert des Ruhesekretionsvolumens an, um dann allmählich wieder abzusinken. Nach 210 min ist die Sekretion noch um das Doppelte erhöht. Mit dem Anstieg der Speichelflußrate fällt die Spiramycinausscheidung pro ml schnell ab, steigt erst wieder mit dem Nachlassen der Stimulation. Nach 210 min haben die Spiramycinkonzentrationen des stimulierten Speichels und des Ruhespeichels annähernd den gleichen mcg/ml-Wert erreicht.

b) Diskussion:

Eine erhöhte Speichelflußrate bewirkt eine Verminderung des Spiramycinspiegels. Diese Befunde lassen sich mit den Elektrolytausscheidungen des Ruhespeichels und denen des stimulierten Speichels vergleichen. Mit zunehmender Sekretionsmenge nimmt die Na-Ausscheidung zu, während die Werte für Kalium und Phosphor absinken (BECKS und WAINWRIGHT (3), HANSON (27), SCHÜLE (56)). Die Spiramycinkonzentration nimmt mit der Stimulation ab. Die absolute Menge des ausgeschiedenen Spiramycins in der Zeiteinheit nimmt zu. Die absolute Spiramycinmenge erreicht den höchsten Wert mit dem Maximum des Sekretionsvolumens und fällt mit diesem wieder ab.

Dieser Einfluß der Fließrate auf die Spiramycinkonzentration erklärt die teilweise starken individuellen Schwankungen der Untersuchungsergebnisse. In dieser Versuchsreihe wurde eine künstliche Stimulation herbeigeführt. Da die unstimulierte Speichelsekretion starken Schwankungen durch physische und psychische Einflüsse unterliegt, muß bei den längerdauernden Versuchen mit u.U. erheblichen Unterschieden in der Speichelflußrate gerechnet werden.

Den Einfluß der Speichelflußgeschwindigkeit auf den Phosphor- und Kalziumgehalt des Ruhespeichels hat auch HANSON (27) bei seinen Untersuchungen festgestellt. Bei diesen Untersuchungen war die ausgeschiedene Kalzium- und Phosphormenge in der Zeiteinheit bei schneller Sekretion höher.

VII. DISKUSSION

Spiramycin wird im Serum und im Speichel in einem Verhältnis von 1:3 ausgeschieden.

Der Kurvenverlauf mit einem raschen Konzentrationsanstieg und einem Maximum von der 4. bis zur 6. Stunde ist bei allen Gruppen gleich. Alle Untersuchungen zeigten, daß starke Schwankungen zwischen den Antibiotikumkonzentrationen der einzelnen Probanden bestehen. Innerhalb der einzelnen Versuche fügten sich die Meßergebnisse harmonisch in den Kurvenverlauf ein. Sie sind also nicht durch methodische oder technische Untersuchungsfehler bedingt. Diese Schwankungen können durch unterschiedliche Resorptionsprozesse und Abbauvorgänge bedingt sein. Die Untersuchungen über den Einfluß des Pilocarpins auf die Konzentration des Spiramycins im Speichel haben gezeigt, daß die Antibiotikumkonzentration mit zunehmender Sekretion abnimmt. Solche Schwankungen der sezernierten Speichelmenge treten auch ohne medikamentöse Stimulation auf. Auf diese individuellen Schwankungen haben bereits DUREL (18) und CHABBERT (12) hingewiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen gleichen annähernd den Befunden von SOUS (55). Vergleiche zu den Befunden anderer Autoren (RAVINA und PESTEL (51), DUREL (18), RAVINA et al. (52) und CHABBERT (12)) können nicht gezogen werden, da andere Dosierungen angewandt wurden.

Die maximale Speichelkonzentration von 3,7 mcg/ml bei einer Einzeldosis von 1,0 g = 4 Kapseln Spiramycin liegt höher als die maximal gefundenen Konzentrationen von SOUS (55). Der Verlauf der Kurve und die Konzentrations-

verhältnisse von Serum und Speichel stimmen mit diesem überein. Vergleiche zu den Ergebnissen von PELLERAT (46) und PELLERAT und MAILLARD (45) können nicht gezogen werden, da bei diesen andere Versuchsbedingungen vorlagen, und die Ergebnisse nur auf Einzelbeobachtungen beruhen.

Eine wiederholte Dosierung in gleichmäßigen Abständen über mehrere Tage führte zu einer Kumulation am 2. und 3. Tage, sowohl im Speichel als auch im Serum. Diese Beobachtungen bestätigen die Befunde von HUDSON et al. (30).

Es war zu erwarten, daß durch wiederholte Antibiotikugaben in kürzeren Zeitabschnitten ein ziemlich gleichförmiger Konzentrationsverlauf entsteht. Bei der entsprechenden Versuchsanordnung in Gruppe D traten jedoch relativ starke Schwankungen auf. Nach der 2. Gabe kam es sogar zum Teil zu einem Absinken der Konzentration. Diese Schwankungen können durch unterschiedliche Versuchsbedingungen hervorgerufen sein. Die Probanden waren nur zu Beginn des Versuches nüchtern. In diesem Kurvenbereich zeigen sich auch keine wesentlichen Unterschiede zu den Ergebnissen der Gruppe A und B. Der Abfall der Konzentration nach der 2. Gabe kann durch die Nahrungsaufnahme und damit veränderten Resorptionsbedingungen hervorgerufen sein. Ebenso ist die Änderung der Konzentration bei verschiedener Speichelflußrate zu beachten. Eine genaue Aussage über die Konzentrationsverhältnisse bei wiederholten Gaben in kürzeren Zeitabständen läßt dieser Versuch nicht zu. Nebenbei konnten jedoch die Kumulationseffekte bestätigt werden.

Spiramycin wird als einziges Antibiotikum in vermehrter Konzentration im Speichel ausgeschieden (LONG (33), KRAUS (31), BENDER et al. (5, 6, 7) und PELLERAT und MAILLARD (45)). Diese Ergebnisse konnten durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden.

Bei den Untersuchungen zur Methodik wurde festgestellt, daß eine Zerstörung oder Verminderung der Aktivität durch das Mundhöhlenmilieu nicht vorliegt. .

Im stimulierten Speichel sinkt die Spiramycinkonzentration entsprechend der Zunahme des Speichelvolumens. Die absolute Spiramycinmenge, die in der Zeiteinheit im Speichelvolumen ausgeschieden wird, vermehrt sich bei Sekretionssteigerung. Die Gesamtausscheidung steht demnach mit der Speichelflußgeschwindigkeit im Zusammenhang. Ähnliche Ergebnisse fand HANSON (27) bei der Ausscheidung von Kalzium und Phosphor im Speichel. Für die Therapie ergibt sich, daß mit starker Sekretion die Spiramycinkonzentration im Speichel abnimmt.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Konzentration von Spiramycin im Serum und im Speichel wurde unter verschiedenen experimentellen Bedingungen bestimmt. Die Untersuchungen wurden mit dem Agar-Diffusionstest durchgeführt, der als "Lochtest" in seinen Grundzügen von FLEMING (21) beschrieben worden ist.

1. Nach einer einmaligen Gabe von 1,0 g Spiramycin wurden der Serum- und Speichelspiegel von 10 Probanden bestimmt. Die Entnahme des Untersuchungsmaterials erfolgt nach 2, 4, 6, 8, 12, 24 und 36 Stunden. Der Spiramycinspiegel steigt im Speichel bis zur 4. Stunde auf ein Maximum von 3,7 mcg/ml an, während das Maximum im Serum bei 2,6 mcg/ml liegt. Von der 4. bis zur 6. Stunde ist der Konzentrationsabfall nur gering. Nach 12 Stunden ist der Speichelspiegel mit 2,4 mcg/ml etwa dreimal so hoch wie im Serum. Dieses Konzentrationsverhältnis bleibt bis zum Ende der Untersuchung bestehen.
2. Nach wiederholten Gaben von 1,0 g Spiramycin im Abstand von 24 Stunden wurde der Serum- und Speichelspiegel von 15 Probanden über 3 Tage ermittelt. Die Entnahme des Untersuchungsmaterials erfolgte täglich 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach der Gabe von 1,0 g Spiramycin. Am 2. und 3. Tag war eine Erhöhung des Serum- und Speichelspiegels gegenüber dem 1. Tag festzustellen.
3. Eine Probandengruppe erhielt 3 Tage lang täglich 2,0 g Spiramycin, wobei die Tagesdosis in 2 Einzeldosen von 1,0 g aufgeteilt wurde. Der Kurvenverlauf am 1. Tag glich den Ergebnissen der Gruppen 1 und 2. Am 2. und 3. Tag wurde ein höherer Serum- und Speichelspiegel als am 1. Tag beobachtet.

4. Nach wiederholten Gaben von 0,5 g Spiramycin im Abstand von 6 Stunden wurden die Serum- und Speichelspiegel über 3 Tage bei 11 Probanden bestimmt. Die tägliche Entnahme des Untersuchungsmaterials erfolgte zum gleichen Zeitpunkt wie bei Gruppe 2 und 3. Am 2. und 3. Tag wurde wiederum ein höherer Serum- und Speichelspiegel als am 1. Tag beobachtet. Es wurden erhebliche Tagesschwankungen festgestellt, die durch die Nahrungsaufnahme bedingt sein dürften.

5. Bei einer Gruppe von 10 Probanden wurden die Speichelspiegel 6 Stunden nach einer Gabe von 1,0 g Spiramycin mit und ohne Stimulation durch Pilocarpin untersucht. An den Untersuchungszeitpunkten wurde das in 5 min sezernierte Speichelvolumen und die Spiramycinkonzentration bestimmt. Aus diesen Werten wurde die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Spiramycinmenge errechnet. Mit zunehmender Speichelflußrate sinkt die Spiramycinkonzentration im Speichel ab, die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Spiramycinmenge ist jedoch erhöht. Bei verstärkter Speichelsekretion ist die Volumenzunahme stärker als die Abnahme der Spiramycinkonzentration.

IX. ANHANG

Tabelle 1:

S t a n d a r d k u r v e

	mcg/ml	4,0	2,0	1,0	0,5	0,25
1	mm Radius	10,0	8,0	6,0	4,0	2,5
2		10,0	8,0	6,0	4,0	2,5
3		10,0	8,0	6,0	4,0	2,0
4		9,5	8,0	6,0	4,0	2,0
5		9,5	8,0	6,0	4,0	2,0
6		10,0	8,0	6,0	4,0	2,0
7		9,5	8,0	6,0	4,0	2,0
8		10,0	8,0	6,0	4,0	2,5
9		10,0	8,0	6,0	4,0	2,5
10		9,5	8,0	6,0	4,0	2,0
	Mittel- werte	9,8	8,0	6,0	4,0	2,2

Patient	mcg/ml	0 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h	12 ^h	24 ^h	30 ^h	36 ^h
1	Serum	0,0	5,1	5,1	5,1	4,0	2,3	0,4	0,2	0,2
	Speichel	0,0	>5,1	>5,1	>5,1	>5,1	>5,1	1,1	0,9	0,6
2	Serum	0,0	1,4	2,5	1,9	1,3	1,2	0,5	0,3	0,2
	Speichel	0,0	1,7	>5,1	4,3	3,6	3,0	1,7	1,3	1,0
3	Serum	0,0	0,2	0,2	3,0	1,8	1,4	0,3	0,2	0,2
	Speichel	0,0	4,1	>5,1	>5,1	>5,1	4,2	2,0	1,4	0,6
4	Serum	0,0	4,5	3,0	2,1	1,0	0,4	0,4	0,2	0,1
	Speichel	0,0	1,0	4,8	>5,1	2,5	1,3	1,0	0,8	0,6
5	Serum	0,0	5,1	4,3	3,0	2,3	1,2	0,2	0,2	0,0
	Speichel	0,0	1,7	3,3	2,5	2,1	1,8	0,7	0,3	0,2
6	Serum	0,0	1,4	1,0	0,7	0,5	0,4	0,2	0,1	0,0
	Speichel	0,0	1,4	2,1	3,0	1,5	1,1	1,0	0,5	0,3
7	Serum	0,0	0,3	0,6	0,5	0,3	1,2	0,0	0,0	0,0
	Speichel	0,0	0,0	1,7	1,7	1,7	0,7	0,3	0,2	0,2
8	Serum	0,0	5,1	4,3	3,6	2,5	1,2	0,5	0,2	0,2
	Speichel	0,0	3,1	5,1	>5,1	>5,1	>5,1	1,0	0,5	0,2
9	Serum	0,0	0,2	2,1	1,4	1,0	0,7	0,3	0,2	0,2
	Speichel	0,0	0,7	3,0	4,3	3,0	1,4	0,7	0,5	0,3
10	Serum	0,0	2,1	3,0	1,4	1,0	0,7	0,2	0,2	0,1
	Speichel	0,0	1,1	4,0	2,7	2,1	1,4	0,7	0,3	0,2
11	Serum	0,0	1,4	1,4	0,7	0,6	0,2	0,2	0,0	0,0
	Speichel	0,0	1,0	3,0	2,1	1,4	1,0	0,5	0,3	0,2
Mittel- werte	Serum	0,0	2,4	2,6	2,1	1,5	0,9	0,3	0,2	0,1
	Speichel	0,0	1,9	3,8	3,7	3,0	2,4	1,1	0,6	0,4

Tabelle 3a): Gruppe B Alle 24 Stunden 4 Kapseln Spiramycin über 60 Stunden

Patient	mcg/ml	0 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h	12 ^h	24 ^h	26 ^h	28 ^h	30 ^h	32 ^h	36 ^h	48 ^h	54 ^h	60 ^h
1	Serum	0,0	0,7	1,0	1,4	1,3	1,0	0,5	1,4	1,7	2,1	1,7	1,2	1,2	2,1	1,0
	Speichel	0,0	2,1	3,0	4,3	3,6	2,1	1,7	2,1	3,6	4,3	3,6	2,1	1,7	4,3	2,1
2	Serum	0,0	0,4	1,0	1,1	0,7	0,5	0,2	1,1	2,1	1,0	0,7	0,5	0,4	0,7	0,3
	Speichel	0,0	1,2	1,0	4,0	3,0	1,4	0,7	1,4	3,0	2,5	2,1	0,7	0,7	4,0	1,4
3	Serum	0,0	1,4	1,2	0,8	0,5	0,3	0,2	0,5	2,1	1,4	1,0	0,5	0,2	1,0	0,5
	Speichel	0,0	>5,1	4,3	3,6	1,9	1,3	1,0	>5,1	>5,1	4,3	3,0	1,0	0,8	>5,1	1,0
4	Serum	0,0	0,3	1,7	0,7	0,6	0,2	0,2	0,3	3,6	2,1	1,2	0,6	0,3	1,4	0,5
	Speichel	0,0	0,8	3,6	3,0	2,5	1,2	0,7	2,1	4,3	>5,1	2,1	1,4	1,2	3,0	1,0
5	Serum	0,0	0,7	3,0	1,5	1,0	0,5	0,3	2,1	3,6	2,5	2,1	1,0	0,3	1,4	0,7
	Speichel	0,0	3,0	>5,1	4,3	4,3	2,1	0,7	1,4	4,3	4,3	3,0	2,1	1,0	3,0	1,4
6	Serum	0,0	2,1	3,0	2,1	1,0	0,5	0,3	0,5	3,0	2,1	1,5	0,6	0,3	1,4	0,5
	Speichel	0,0	3,0	4,3	4,3	3,0	1,4	0,7	2,1	>5,1	4,3	4,3	2,1	1,0	4,3	2,1
7	Serum	0,0	1,4	1,0	0,7	0,5	0,2	0,7	1,9	2,1	1,0	0,7	0,4	0,2	1,0	0,6
	Speichel	0,0	2,5	2,5	3,0	1,4	1,0	0,7	3,0	4,3	4,3	3,0	2,1	0,7	4,3	2,1
8	Serum	0,0	2,5	1,7	1,4	1,0	0,7	0,6	0,8	3,0	1,4	1,4	0,9	0,5	1,7	0,9
	Speichel	0,0	>5,1	4,3	4,3	2,1	2,1	1,0	2,1	4,3	>5,1	4,3	2,1	1,0	1,7	0,9
9	Serum	0,0	1,4	1,0	1,0	0,7	0,5	0,2	0,3	3,0	1,4	1,0	0,8	0,3	1,4	0,5
	Speichel	0,0	1,4	3,0	2,1	2,1	1,4	0,7	1,1	4,3	2,1	2,1	1,4	1,0	3,0	1,2
10	Serum	0,0	1,0	2,1	1,0	0,7	0,4	0,2	1,3	2,4	1,4	1,0	0,6	0,4	1,4	0,4
	Speichel	0,0	1,4	3,0	2,1	1,4	0,7	0,6	2,0	3,9	3,0	2,3	1,4	1,2	3,0	0,7
Mittel- werte	Serum	0,0	1,1	1,7	1,1	0,8	0,5	0,3	0,9	2,7	1,6	1,2	0,7	0,4	1,3	0,6
	Speichel	0,0	2,6	3,4	3,5	2,5	1,5	0,8	2,2	4,2	3,9	3,0	1,7	1,0	3,4	1,4

Tabelle 3b): Gruppe B Alle 24 Stunden 4 Kapseln Spiramycin über 60 Stunden

Patient	mcg/ml	0 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h	12 ^h	24 ^h	26 ^h	28 ^h	30 ^h	32 ^h	36 ^h	48 ^h	50 ^h	52 ^h	54 ^h	56 ^h	60 ^h
1	Serum	0,0	0,3	0,3	1,3	1,0	0,7	0,3	0,4	1,4	1,0	0,7	0,4	0,3			1,0		0,5
	Speichel	0,0	1,0	2,1	3,6	4,3	3,0	1,4	3,0	4,3	4,3	4,0	3,0	1,4	2,1	4,0	4,3	4,0	3,0
2	Serum	0,0	2,1	2,1	1,4	1,0	0,7	0,2	2,1	2,5	1,2	1,1	0,7	0,3			2,1		0,9
	Speichel	0,0	3,0	>5,1	>5,1	4,3	2,1	1,6	2,5	>5,1	>5,1	>5,1	3,0	2,1	3,0	>5,1	>5,1	>5,1	3,6
3	Serum	0,0	0,7	0,7	0,5	0,4	0,3	0,2	1,2	1,4	0,7	0,7	0,4	0,2			0,7		0,4
	Speichel	0,0	4,3	>5,1	5,1	3,0	1,4	1,0	>5,1	>5,1	4,3	4,3	2,1	1,0	>5,1	4,3	3,0	2,1	1,4
4	Serum	0,0	0,7	1,4	1,0	0,5	0,3	0,2	0,7	1,4	1,0	0,5	0,3	0,2			1,0		0,3
	Speichel	0,0	2,1	>5,1	4,0	3,0	1,0	0,7	1,4	>5,1	4,0	2,1	1,0	0,7	1,4	>5,1	4,0	2,1	1,0
5	Serum	0,0	0,2	0,7	1,0	0,7	0,3	0,1	0,5	1,0	1,4	1,0	0,5	0,2			1,5		0,6
	Speichel	0,0	0,2	1,0	3,0	2,5	1,2	0,5	1,0	3,0	4,3	3,4	1,2	0,5	1,0	3,0	4,3	3,0	1,5
Mittel- werte	Serum	0,0	0,8	1,0	1,0	0,7	0,5	0,2	1,0	1,5	1,1	0,8	0,5	0,2			1,3		0,5
	Speichel	0,0	2,1	3,7	4,1	3,4	1,7	1,0	2,6	4,5	4,6	3,8	2,1	1,1	2,5	4,3	4,1	3,3	2,1

Tabelle 4: Gruppe C a)

Alle 12 Stunden 4 Kapseln Spiramycin über 60 Stunden

Patient	mcg/ml	0 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h	12 ^h	24 ^h	26 ^h	28 ^h	30 ^h	32 ^h	36 ^h	48 ^h	50 ^h	52 ^h	54 ^h	56 ^h	60 ^h
1	Serum	0,0	2,1	1,4	1,0	0,7	0,4	0,4	0,7	1,4	1,0	0,8	0,7	1,0			2,1		1,4
	Speichel	0,0	1,4	2,1	2,1	1,4	1,1	1,0	1,4	2,1	2,1	1,0	1,4	>5,1			>5,1		4,3
2	Serum	0,0	1,0	2,1	1,4	1,0	0,4	0,6	2,5	2,1	1,2	1,0	0,6	0,5			1,0		0,7
	Speichel	0,0	1,4	3,0	2,1	1,4	1,0	2,1	2,1	3,0	3,6	2,1	1,4	0,7			2,1		1,4
3	Serum	0,0	0,8	2,1	0,8	0,6	0,3	0,5	1,4	2,1	1,4	1,0	0,7	0,8			1,7		0,6
	Speichel	0,0	0,2	2,1	5,1	2,1	1,0	1,4	3,0	>5,1	4,4	4,3	2,1	2,5			4,3		1,7
4	Serum	0,0	0,7	1,4	0,8	0,7	0,3	0,5	2,5	2,1	1,4	1,0	0,7	0,7			1,4		0,6
	Speichel	0,0	1,0	1,4	3,0	1,4	1,0	1,4	2,5	3,0	4,3	2,5	1,4	1,4			4,3		1,4
5	Serum	0,0	1,4	3,1	1,7	1,0	0,6	0,8	1,6	3,6	1,6	1,6	1,0	0,7			2,1		1,4
	Speichel	0,0	0,8	3,3	2,1	2,1	1,1	1,7	2,1	4,3	3,6	3,0	1,4	1,2			4,3		2,1
6	Serum	0,0	0,7	1,7	1,1	0,7	0,5	0,5	1,7	2,5	1,4	0,7	0,5	0,8			1,6		0,7
	Speichel	0,0	0,2	2,5	3,0	2,1	1,5	1,0	1,7	3,6	4,8	2,1	2,1	1,1			3,0		1,4
7	Serum	0,0	0,2	0,5	1,5	1,4	0,5	0,7	0,8	1,2	1,8	1,0	0,8	0,7			1,8		0,4
	Speichel	0,0	0,0	0,5	4,3	2,1	1,0	1,4	2,1	2,1	>5,1	4,3	3,0	2,1	2,5	3,6	>5,1	3,2	3,0
8	Serum	0,0	0,9	1,4	0,7	0,5	0,3	0,4	0,5	1,6	1,6	1,0	0,4	0,5			1,6		0,6
	Speichel	0,0	4,3	4,3	4,3	3,0	2,1	3,6	1,6	2,1	3,6	2,5	2,1	2,2	3,6	>5,1	4,3	3,6	2,5
9	Serum	0,0	0,0	1,4	1,7	1,1	0,3	0,6	1,2	1,7	1,0	0,7	0,4	0,7			1,2		0,5
	Speichel	0,0	0,0	4,3	4,3	2,1	1,0	1,2	2,1	>5,1	4,3	2,5	1,5	1,4	2,5	>5,1	4,3	2,5	1,5
10	Serum	0,0	0,2	1,0	0,7	0,5	0,2	0,2	0,3	1,0	1,2	0,5	0,2	0,3			1,0		0,3
	Speichel	0,0	0,2	1,4	1,4	1,0	0,3	0,3	0,6	2,1	3,6	1,7	0,7	0,8	1,7	3,0	4,3	2,1	1,0
11	Serum	0,0	0,0	0,4	0,6	0,5	0,3	0,4	0,5	0,8	1,0	1,4	0,6	0,7			1,7		0,6
	Speichel	0,0	1,0	2,5	3,6	2,5	1,0	1,2	1,7	3,0	4,3	2,5	1,2	2,5	3,0	3,6	4,3	2,1	1,2
Mittel- werte	Serum	0,0	0,7	1,5	1,1	0,8	0,4	0,5	1,2	1,8	1,2	1,0	0,6	0,7			1,6		0,7
	Speichel	0,0	1,0	2,5	3,2	2,0	1,0	1,5	1,8	3,2	4,0	2,6	1,7	1,9	2,7	4,1	4,1	2,5	1,9

Tabelle 6: Spiramycinspiegel im Speichel mcg/ml mit und ohne Filocarpin

Minuten:	0	15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	210
Anzahl mcg/ml												
1 mit	2,7	1,9	1,4	0,9	1,0	0,9	0,7	0,7	0,7	0,9	0,9	1,0
ohne	2,1	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,3	1,3	1,6	1,6	1,6	1,0
2 mit	>5,1	4,7	4,0	3,0	1,4	1,2	1,2	1,0	2,1	2,3	1,7	1,4
ohne	4,4	3,6	2,7	3,0	3,0	3,0	3,0	2,5	2,1	2,1	1,7	1,4
3 mit	2,1	1,6	1,2	1,2	1,0	0,7	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6
ohne	3,0	3,0	3,0	3,0	2,7	2,5	2,1	1,8	1,8	1,5	1,5	1,5
4 mit	1,7	1,6	1,0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8
ohne	2,1	2,1	2,1	1,9	1,7	1,7	1,5	1,4	1,2	1,2	1,0	0,9
5 mit	0,7	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
ohne	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4
6 mit	2,5	1,7	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	1,0	1,0	1,2
ohne	3,0	3,0	3,0	3,0	2,5	2,5	1,4	1,4	1,4	1,2	1,2	1,0
7 mit	2,2	2,2	2,2	2,1	1,4	1,0	0,8	0,7	0,6	0,9	1,0	1,2
ohne	3,9	3,9	3,9	3,9	3,0	3,0	2,5	2,5	2,1	1,7	1,4	1,2
8 mit	>5,1	1,0	1,0	1,2	1,2	1,1	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0
ohne	>5,1	>5,1	>5,1	>5,1	>5,1	>5,1	>5,1	4,3	3,0	2,5	1,6	1,0
9 mit	>5,1	>5,1	2,1	1,0	1,4	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,5	2,5
ohne	>5,1	>5,1	5,1	>5,1	4,3	4,3	3,6	3,6	3,0	3,0	3,0	2,5
10 mit	1,7	1,4	1,2	1,0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	1,0
ohne	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	1,7	1,5	1,4	1,2	1,2	1,2	1,0
Mittel- mit	2,9	2,2	1,4	1,2	1,0	1,0	0,9	0,8	1,0	1,0	1,0	1,1
werte ohne	3,1	3,1	2,9	2,9	2,7	2,6	2,3	2,1	1,9	1,6	1,5	1,2

Tabelle 7: Speichelvolumina mit und ohne Pilocarpin

Minuten	0	15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	210
Anzahl ml												
1 mit	1,0	1,7	3,3	4,7	5,3	7,8	9,3	10,5	11,0	10,0	8,0	6,5
ohne	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7	2,0	2,5	1,7	1,7
2 mit	1,1	2,1	2,2	4,0	8,0	10,0	8,5	7,0	6,0	5,5	5,0	4,5
ohne	2,0	2,0	2,3	2,2	2,0	2,5	2,5	3,0	2,8	2,8	2,5	2,5
3 mit	1,0	2,7	2,7	4,1	5,2	8,0	10,0	7,6	7,0	6,1	4,0	3,7
ohne	1,5	1,8	1,8	2,0	2,0	1,8	1,9	2,0	2,0	1,8	1,8	1,5
4 mit	1,5	2,0	3,5	7,0	8,7	9,5	9,5	7,8	6,5	4,0	3,5	3,0
ohne	2,0	2,1	2,1	2,0	2,5	2,4	2,4	2,5	2,3	2,1	2,0	2,0
5 mit	1,8	2,4	4,7	10,4	12,0	8,5	8,5	7,5	6,5	6,0	7,0	7,5
ohne	1,6	1,8	2,0	1,8	2,0	2,5	2,0	2,0	2,5	3,0	3,2	3,2
6 mit	3,0	7,0	14,0	16,0	15,0	13,0	10,0	8,0	7,5	7,0	6,0	6,0
ohne	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,5	3,0	4,0	4,0	4,0	3,5	4,0
7 mit	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	7,1	8,0	8,5	9,5	4,3	3,5	2,5
ohne	2,0	2,0	2,0	2,0	1,8	2,2	2,5	2,5	2,5	2,5	2,0	2,0
8 mit	2,7	6,3	6,3	5,8	4,6	5,1	6,0	3,8	5,0	4,0	4,0	2,7
ohne	3,0	2,7	3,0	2,7	2,0	2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0	2,7
9 mit	1,5	1,8	6,0	10,3	7,7	6,4	5,0	4,1	3,6	3,0	2,5	2,1
ohne	2,0	2,0	1,5	1,5	1,9	1,5	2,0	1,8	1,7	1,5	1,5	2,0
10 mit	1,5	3,0	5,0	6,0	7,0	8,0	7,0	6,0	5,1	4,0	3,5	2,5
ohne	1,5	2,2	2,2	2,3	2,0	1,5	1,8	1,8	1,5	1,5	2,0	1,8
Mittel- mit	1,7	3,1	5,0	7,3	7,6	8,3	8,2	7,1	6,8	5,4	4,7	4,1
werte ohne	2,0	2,1	2,2	2,1	2,1	2,1	2,2	2,4	2,4	2,5	2,3	2,3

Tabelle 8: Gesamtmenge von Spiramycin im Speichel in 5 Minuten mit und ohne Pilocarpin

Minuten:	0	15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	210
Anzahl mcg/5 min												
1	mit	2,7	3,2	4,6	4,2	5,3	7,1	6,5	7,3	7,7	9,2	7,4
	ohne	3,1	2,6	2,4	2,5	2,6	2,8	2,5	2,2	3,2	4,0	2,7
2	mit	5,6	10,0	10,0	12,0	11,6	12,0	10,1	7,0	7,0	12,6	10,6
	ohne	8,8	7,2	6,3	6,6	6,0	7,5	7,1	7,5	5,9	5,9	4,4
3	mit	2,1	4,3	3,2	4,5	5,2	5,2	5,0	3,9	3,4	2,9	1,9
	ohne	4,5	5,4	5,4	6,0	5,0	2,7	4,0	3,6	2,6	2,7	2,2
4	mit	2,6	5,2	3,5	4,9	6,1	6,6	6,6	5,5	4,5	2,8	2,2
	ohne	4,2	4,4	4,4	3,8	4,3	4,1	3,9	3,6	2,8	2,5	2,0
5	mit	1,2	1,5	2,0	2,9	3,9	2,5	2,8	2,5	2,1	2,0	2,3
	ohne	1,1	1,2	1,4	1,2	1,7	1,7	1,3	1,3	1,2	1,4	1,3
6	mit	7,5	12,4	16,8	16,0	15,0	13,0	10,0	8,0	9,0	7,0	6,0
	ohne	9,0	9,0	9,0	9,0	6,3	8,7	4,3	5,8	4,8	4,8	4,2
7	mit	4,5	4,5	4,5	4,2	4,3	7,1	6,6	5,9	6,2	4,1	3,5
	ohne	7,8	7,8	7,8	7,8	5,4	6,6	6,2	6,2	5,2	4,4	2,9
8	mit	16,4	6,3	6,3	6,9	5,5	5,6	4,9	3,1	4,1	4,0	4,0
	ohne	18,3	16,4	18,3	16,4	12,2	10,4	13,0	10,7	7,5	7,5	4,8
9	mit	9,1	10,5	12,6	10,3	11,1	13,4	10,5	8,6	7,6	6,3	6,2
	ohne	12,2	12,2	9,1	9,1	8,1	6,4	7,2	6,5	5,1	4,5	4,5
10	mit	2,6	4,3	6,0	6,0	5,2	5,6	4,9	4,2	4,3	3,4	2,9
	ohne	2,8	4,1	3,9	4,1	3,5	2,6	2,8	2,6	1,8	1,8	2,4
Mittel- werte	mit	5,6	6,1	6,9	7,2	7,3	7,9	6,9	5,6	5,6	5,4	4,9
	ohne	7,2	7,0	6,8	6,7	5,6	5,5	5,2	5,0	4,2	4,0	3,2

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abraham, E.P., Chain, E., Fletcher, C.M., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A.: Futher observations on Penicillin
Lancet 241, 177 (1941)
2. Bandettini, M.: Associazione antibiotico-anaboliz-
zante nelle parodontopatie.
Minerva stomat. 8, 452 (1960)
3. Becks, H. und Wainwright, W.W.: Relationship of total and inor-
ganic Phosphorus to rate of
resting saliva.
J.dent.Res. 25, 275 (1946)
4. Benazet, F. und Dubost, M.: Apparent paradox of antimicrobial
activity of Spiramycin
Antibiot. Ann. 211, (1958/59)
5. Bender, J.B., Pressman, R.S., Tashman, S.G.: Studies on excretion of antibio-
tics in human saliva.
J.dent.Pes. 32, 435 (1953)
6. Bender, J.B., Pressman, R.S., Tashman, S.G.: Studies on excretion of antibio-
tics in human saliva
I. Penicillin and Streptomycin
J. Amer.dent.Ass. 46, 164 (1953)
7. Bender, J.B., Pressman, R.S., Tashman, S.G.: Studies on excretion of antibio-
tics in human saliva
II. Chloramphenicol
J.Amer.dent.Ass. 47, 258 (1953)
8. Bender, J.B., Pressman, R.S., Tashman, S.G.: Studies on excretion of antibio-
tics in human saliva
III. Aureomycin
J.Amer.dent.Ass. 47, 493 (1953)
9. Bifano, U.: La spiramicina nel trattamento
delle gengiviti ulcero-membranose
Ann.Stomat. (Roma) 8, 355 (1959)

10. Blumberger, W. und
Glatzel, H.: Über die Variabilität von Spei-
chelsekretion und Speichelbeschaf-
fenheit des gesunden Menschen und
ihre Beziehungen zur Kostform.
Dtsch.Z.Verda.u.Stoffwechselkr.
23, 210 (1963)
11. Carvallo, E.: Notes cliniques de traitements
antibiotique de la pyorrhée.
Inform.dent.(Paris) 44,2801 (1962)
12. Chabbert, Y.: Etudes in vitro sur la Spiramycin:
activité, résistance, antibiogramme,
concentrations humorales
Ann.Inst.Pasteur 89,434 (1955)
13. Couturier, M.P.: Traitement antibiotique des paro-
dontopathies.
Inform.dent.(Paris) 40,1254 (1958)
14. Daligand, P. und
Pellerat, J.: Essais d'un nouvel antibiotique
dans la parodontose.
Rev. Stomat. 57, 381 (1956)
15. Daligand, P.: Les parodontoses. Résultats de
3 années traitements par la spi-
ramycin.
Rev.Stomat.(Paris) 59,784 (1958)
16. Daligand, P.: Traitement des parodontoses. Nos
acquisitions récentes et leurs
possibilités.
J.Stomat.(Brux.) 3, 159 (1959)
17. Dubost, P.,
Ducrot, R.,
Kolsky, M.: Toxicité chronique et tolérance
local de la spiramycine
Therapie 11, 329 (1956)
18. Durel, M.P.: Un nouvel antibiotique: La Spira-
mycin.Journées thérapeutiques
de Paris 437 (1955)

19. Eidus, L.,
Maniar, A.C.,
Furesz, I.:
The affinity for monkey tissue of
five antibiotics having erythro-
mycinlike spectra
Chemotherapia 4, 398 (1962)
20. Fleming, A.:
An antibacterial action of cul-
tures of Penicillin with special
reference to their use in iso-
lation of B. influenzae
Brit.J.exp.Path.10,226 (1929)
21. Fleming, A.:
In vitro-tests of Penicillin
potency
Lancet 242, 732 (1942)
22. Forfar, J.O. und
Maccabe, A.F.:
Erythromycin, Spiramycin and
Oleandomycin
Brit.med.J. 1, 581 (1957)
23. Foster, J.W. und
Woodruff, H.B.:
Microbiological aspects of
Penicillin. VI. Procedures for
the cup assay for Penicillin
J. Bact. 47, 43 (1944)
24. Carin, J.P. und
Don Eyles, E.:
Le traitement de la Toxoplasmose
expérimentale de la souris par
la Spiramycine
Press.med. 66, 957 (1958)
25. Gotfryd, A. und
Gotfryd, D.:
Über die Anwendung der Tetracy-
clin-Abkömmlinge Aureomycin und
Ledermycin zur lokalen Therapie
der gingivitis ulcerosa
Dtsch.zahnärztl.Z. 11, 760 (1962)
26. Hallmann, L.:
Bakteriologie und Serologie
G. Thieme Verlag Stuttgart 1961
27. Hanson, H.:
Zusammensetzung und Funktion
des Speichels
Dtsch.zahnärztl.Z. 16,143 (1961)

28. Heller, W.E.: Penicillin and other antibiotic agents
W.B. Saunders Comp. 1945
29. Hess, J.C.: Un antibiotique efficace dans le traitement de la pyorrhée alveolo-dentaire
Rev. franç.Odontostomat. 5,1560 (1958)
30. Hudson,D.G.,
Yoshihara, G.M.,
Kirby, W.M.M.: Spiramycine - clinique et laboratoire
Arch.intern.Med. 97,57 (1956)
31. Kraus, F.W.: Antibiotic levels in human saliva
J.dent.Res. 30, 495 (1951)
32. Lepper,M.H.,
Spies, H.W.,
Kellow, W.F.T.,
Rosenthal, J.M.: Spiramycin in the treatment of infection
Antibiot.Ann. 658 (1955/56)
33. Long, D.A.: Effect of bacterial flora of the mouth
Brit.med.J. 2, 819 (1947)
34. Maniar, A.C.,
Eidus, L.,
Greenberg, L.: A comparison of the in vitro and in vivo activity of Erythromycin and Spiramycin
Antibiot.et Chemother. (Basel) 10, 726 (1960)
35. Maniar, A.C. und
Eidus, L.: Un des facteurs influencant l'action des antibiotiques
Ann.Inst.Pasteur 101,887 (1961)
36. Mitchinson,D.A. und
Spicer, C.C.: A method of estimating Streptomycin in serum and other body fluids by diffusion through agar enclosed in glass tubes.
J.gen.Microbial. 3, 184 (1949)

37. Möschlin, B. und Schröder, A.:
Die Behandlung von Parodontopathien mit dem Antibiotikum "Rovamycin"
Schweiz.Mschr.Zahnheilk.70,96 (1960)
38. Muhlhardt, G.:
Klinische Erfahrungen mit Spiramycin (Selektomycin)
Dtsch.med.Wschr.84,1545 (1959)
39. Nelken, S., Pellerat, J., Barbason, Massaux.:
Pouvoir de concentration de la glande mammaire vis-à-vis de la Spiramycin.
Bull.Soc.Obstét.Gynéc.Paris 8, 107 (1956)
40. Neuweiler, W. und Ritter, P.:
Über die Behandlung der Mastitis pueralis mit Rovamycin
Geburtsh.u.Frauenheilk.17,405 (1957)
41. Odasso, A. und Re, A.:
Osservazioni cliniche e ricerche sperimentali sulla attività "in vitro" della spiramicina in alcune affezioni del paradenzio marginale
Minerva stomat. 8, 709 (1959)
42. Oliver, W.M. und Fletcher, J.P.:
Oral hygiene in the treatment of acute ulcerative gingivitis
Brit.dent.J. 106, 177 (1959)
43. Pellerat, J. und Murat, M.:
zit. bei Durel, M.P.
Un nouvel antibiotique - La Spiramycin.
Journées thérapeutiques . Paris 437 (1955)
44. Pellerat, J. und Maillard, M.A.:
Antibiotiques fixation tissulaire de la spiramycin chez le cobaye comparaison avec d'autres antibiotiques.
C.R.Acad.Sci.(Paris) 247,894 (1958)

45. Pellerat, J. und
Maillard, M.A.:
Etudes sur l'élimination salivaire
de la Spiramycine et de divers
antibiotics
Actualités odontostomat. 61, 65 (1963)
46. Pellerat, J.:
Sur l'élimination salivaire de
quelques antibiotiques
Presse med. 71, 2135 (1963)
47. Pinnert-Sindico, S.:
Une nouvelle espèce de Strepto-
myces productrice d'antibiotique:
Streptomyces ambofaciens n.sp.
Caractère culturaux
Ann.Inst.Pasteur 87, 702 (1954)
48. Pinnert-Sindico, S.,
Ninet, L., Preud'
Homme, J., Cosar, S.:
A new antibiotic - Spiramycine
Antibiot. Ann. 724 (1954/55)
49. Prader, F.:
Über die Behandlung der Parodon-
titis mit Aureomycin, Pocket-
Sealer und Ephynal.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 64, 842
(1954)
50. Rammelkamp, C.H.:
A method for determining the con-
centration of penicillin in body
fluids and exsudates
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 51, 95
(1942)
51. Ravina, A. und
Pestel, M.:
Rovamycin, ein neues französi-
sches Antibiotikum
Therapiewoche 5, 638 (1954/55)
52. Ravina, A., Pestel, M.,
Eloy, Ph.,
Duchesnay, G.,
Albouy, R., Rey, M.:
A new french antibiotic: Spira-
mycin
Antibiot. Ann. 223 (1955/56)
53. Re. G.:
Primi risultati clinici sull'
impiego in odonto-stomatologia
di un nuovo antibiotico: la
Spiramicina (Rovamocina)
Minerva stomat. 8, 251 (1959)

54. Shannon, J.L. und Prigmore, J.R.
Whole saliva volume, sodium potassium, and chloride: day-to-day comparison under identical and diverse forms of stimulation
J.dent.Res. 38, 843 (1959)
55. Sous, H.:
Zur Ausscheidung von Spiramycin und Penicillin im Speichel
Zahnärztl.Welt 65, 523 (1964)
56. Schüle, H.:
Zur Theorie der Speichelsekretion
Dtsch.zahnärztl.Z. 16, 181 (1961)
57. Tomasini, E.:
Sull'impiego della terapia antibiotica nelle parodontopatie marginali.
Riv.ital.stomat. 14, 1929 (1959)
58. Velu, H. und Craipeau, M.:
Méthode simple de titrage de la pénicilinémie par diffusion sans erreurserum.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 144, 780 (1950)
59. Whitlock, C.M., Hunt, A.D., Tashman, S.G.:
A simplified turbidimetric method of Aureomycin assay for capillary blood and other fluids.
J.Lab.clin.Med. 34, 1682 (1949)
60. Whitlock, C.M., Hunt, A.D., Tashman, S.G.:
A single, simple, turbidimetric method for the assay of Aureomycin, Chloramphenicol, Penicillin, Streptomycin and other body fluids
J.Lab.clin.Med. 37, 155 (1951)
61. Williams, C.J. und Kraus, F.W.:
Sterilisation and storage of saliva
J.dent.Res. 42, 1417 (1963)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr.Dr.H.
SCHÜLE für die Überlassung des Themas und für die
wertvollen Anregungen während der Arbeit danken.

Für die freundliche Überlassung eines Arbeits-
platzes im Hygienisch-Bakteriologischen Institut
danke ich Herrn Prof. Dr. M. KNORR.

LEBENS LAUF

Am 24. Dezember 1939 wurde ich, Renaté STRODA, als Tochter des verstorbenen Zahnarztes Ehrenfried STRZODA und seiner Ehefrau Alice, geb. Dauth in Ingolstadt geboren.

Vom September 1945 bis Juli 1950 besuchte ich die dortige Volksschule. Vom September 1950 an war ich Schülerin des humanistischen Gymnasium zu Ingoldstadt und legte dort am 15. Juli 1959 die Reifeprüfung mit Erfolg ab.

Vom Sommer-Semester 1960 an studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Zahnheilkunde und bestand am 8. August 1962 die Zahnärztliche Vorprüfung. Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich an der Maximilian Universität zu München. Im Winter-Semester 1963/64 kehrte ich an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg zurück. Am 5. August 1965 habe ich vor dem Ausschuß für die Zahnärztliche Prüfung in Erlangen das Staatsexamen mit Erfolg abgelegt.

Seit dem 15.11.1965 bin ich als Verwalterin einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Kieferklinik der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck

- J. H o g l, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -